# This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

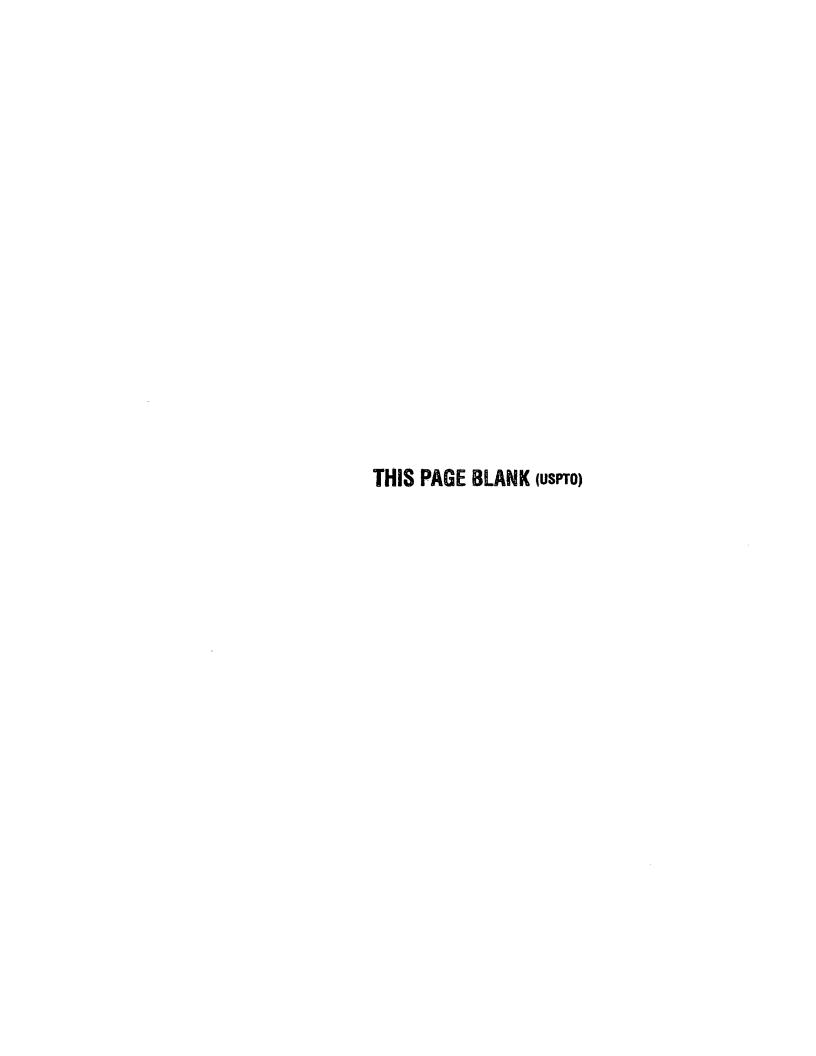
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problems Mailbox.

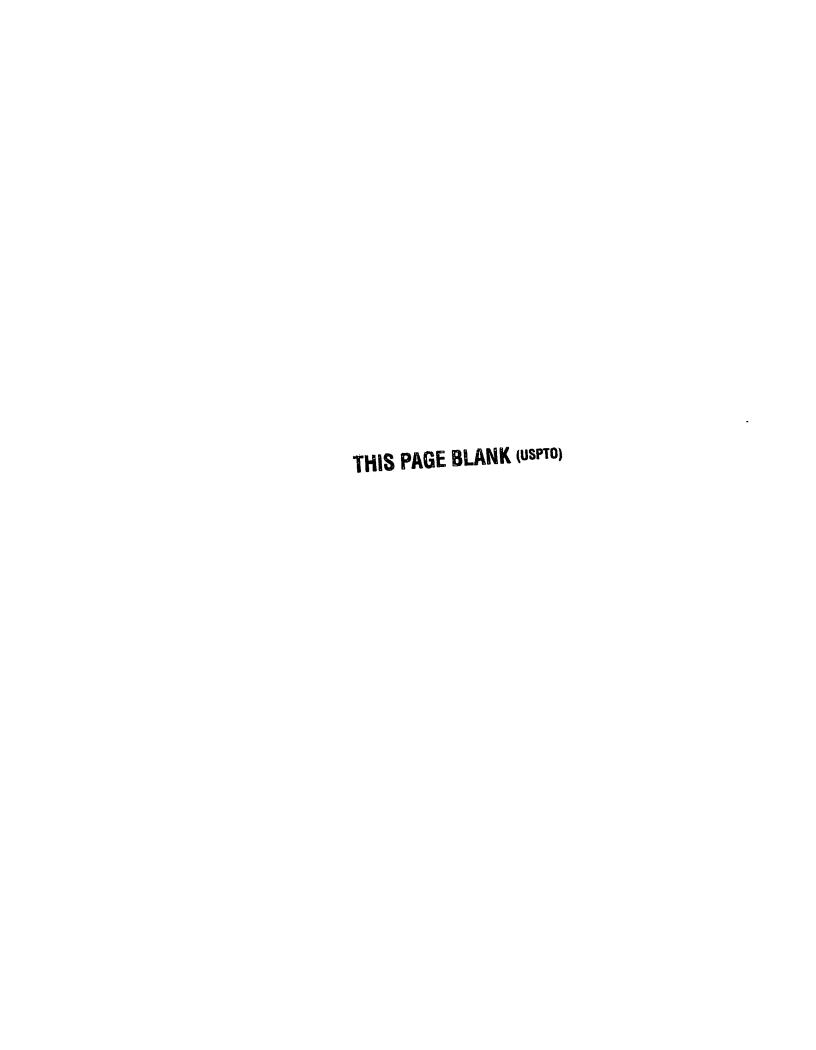
#### FATENT COOPERATION TREATY

| PCT   |                                  | From the INTERNATIONAL BUREAU  |                    |  |
|---|----------------------------------|--|--------------------|--|
|   |                                  |  |                    |  |
| NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE  (PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)  Date of mailing (day/month/year) 03 September 2001 (03.09.01) |                                  | BRYN & AARFLOT A/S<br>P.O. Box 449 Sentrum<br>N-0104 Oslo<br>NORVÈGE |                    |  |
| Applicant's or agent's file reference   |                                  |  |                    |  |
| Н 3974 РСТ  |                                  | IMPORTANT NOTI   | FICATION           |  |
| International application No. PCT/EP00/01829  | 1                                | al filing date (day/month/yearch 2000 (03.03.00)                     | ear)               |  |
| The following indications appeared on record concerning:  the applicant the inventor  | X the agent                      | the commo  | on representative  |  |
| Name and Address  |                                  | State of Nationality   | State of Residence |  |
|   | :                                | Telephone No.  |                    |  |
|   | ļ                                | Facsimile No.  |                    |  |
|   | ļ                                | Teleprinter No.  |                    |  |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that t  | the following o                  | change has been recorded o   | concerning:        |  |
| X the person the name the ad  | dress                            | the nationality  | the residence      |  |
| Name and Address  |                                  | State of Nationality   | State of Residence |  |
| BRYN & AARFLOT A/S<br>P.O. Box 449 Sentrum  | Ļ                                | Telephone No.  | 1.                 |  |
| N-0104 Oslo<br>Norway   |                                  | 22 00 31 00  |                    |  |
|   | Ī                                | Facsimile No.  |                    |  |
|   |                                  | 22 00 31 31  |                    |  |
|   |                                  | Teleprinter No. 19168  |                    |  |
| 3. Further observations, if necessary: Please note appointment of agent.  |                                  |  |                    |  |
| 4. A copy of this notification has been sent to:  |                                  |  |                    |  |
| X the receiving Office  | Γ                                | the designated Offices   | concerned          |  |
| the International Searching Authority   | 7                                | the elected Offices cond   | erned              |  |
| X the International Preliminary Examining Authority   |                                  | other:   |                    |  |
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes   | Authorized o                     | Authorized officer  Céline Faust                                     |                    |  |
| 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35  | Telephone No : (41-22) 338 83 38 |  |                    |  |



## PATENT COOPERATION TREALY

|  | From the      | he INTERNATIONAL BU            | UREAU              |
|--|---------------|--------------------------------|--------------------|
| PCT  | To:           |                                |                    |
|  |               |                                |                    |
| NOTIFICATION OF THE RECORDING  |               |                                |                    |
| OF A CHANGE  |               | TEC ASA                        |                    |
| (PCT Rule 92bis.1 and  |               | ndgata 3                       |                    |
| Administrative Instructions, Section 422)  |               | 008 Tromsø<br>RVÈGE            |                    |
|  | _             | VEGE                           |                    |
| Date of mailing (day/month/year)   |               |                                |                    |
| 19 April 2001 (19.04.01)   | L             |                                |                    |
| Applicant's or agent's file reference  |               | "APPORTANT NOT                 | TOATION            |
| H 3974 PCT   |               | IMPORTANT NOTI                 | FICATION           |
| International application No.  | Internatio    | onal filing date (day/month/ye | ear)               |
| PCT/EP00/01829   | 03 v          | March 2000 (03.03.00)          |                    |
|  |               |                                |                    |
| The following indications appeared on record concerning:      the applicant the inventor   | ¬             |                                |                    |
| X the applicant the inventor   | the ager      |                                | on representative  |
| Name and Address   |               | State of Nationality           | State of Residence |
| COGNIS DEUTSCHLAND GMBH<br>Henkelstrasse 67  |               | DE                             | DE                 |
| 40589 Düsseldorf   |               | Telephone No.                  |                    |
| GERMANY  |               | Facsimile No.                  |                    |
|  |               | Facsimile No.                  |                    |
|  | J             | Teleprinter No.                |                    |
|  | !             | 10.00                          |                    |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the   | he following  | change has been recorded (     | concerning:        |
| X the person the name the add  |               | the nationality                | the residence      |
| Name and Address   | 1             | State of Nationality           | State of Residence |
| BIOTEC ASA   | 1             | NO                             | NO                 |
| Strandgata 3<br>N-9008 Tromsø  | !             | Telephone No.                  |                    |
| Norway   |               |                                |                    |
|  |               | Facsimile No.                  |                    |
|  | 1             | T-1intox No                    |                    |
|  |               | Teleprinter No.                |                    |
| O For the state of |               |                                |                    |
| 3. Further observations, if necessary: Please note that the applicant mentioned in Box   | 1. assigne    | ed all his rights to the       |                    |
| applicant mentioned in Box 2. All further corresponding in the addressee Box.  | ondence       | should be sent to the a        | applicant          |
| 4. A copy of this notification has been sent to:   |               |                                |                    |
| X the receiving Office   | Г             | the designated Offices c       | ·                  |
|  |               | ≓ · ·                          |                    |
| the International Searching Authority  | F.            | the elected Offices conc       |                    |
| X the International Preliminary Examining Authority  | L             | X other: COGNIS DEU            | TSCHLAND GIVIBH    |
|  | Authorized of | officer                        |                    |
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes  | 760.5.        | N. Wagner                      |                    |
| 1211 Geneva 20, Switzerland  |               | IV. Wagner                     |                    |
|  |               | No.: (41-22) 338.83.38         | · ·                |



## F. TENT COOPERATION TREA

#### From the INTERNATIONAL BUREAU

| PCT   | То:  |  |
|---|--|--|
| NOTIFICATION OF ELECTION  (PCT Rule 61.2)  Date of mailing:   | Assistant Commissioner for Patents United States Patent and Trademark Office Box PCT Washington, D.C.20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE |  |
| 21 September 2000 (21.09.00)  | in its capacity as elected Office  |  |
| International application No.: PCT/EP00/01829   | Applicant's or agent's file reference: H 3974 PCT  |  |
| International filing date: 03 March 2000 (03.03.00)   | Priority date: 12 March 1999 (12.03.99)  |  |
| Applicant:  KROPF, Christian et al  |  |  |
| 1. The designated Office is hereby notified of its election ma  X in the demand filed with the International prelimina  22 July 2000  in a notice effecting later election filed with the International prelimina  22 July 2000  The election X was  was not  made before the expiration of 19 months from the priority Rule 32.2(b). | ry Examining Authority on: (22.07.00)  |  |
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland   | J. Zahra   |  |
| Facsimile No.: (41-22) 740.14.35  | Telephone No.: (41-22) 338.83.38   |  |





#### PATENT COOPERATION TREATY

L 698 184483



PCT

# NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF COPIES OF TRANSLATION OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

BRYN & AARFLOT 1/s

24 SEPT. 2001

BRYN & AARFLOT A/S
P.O. Box 449 Sentrum
N-0104 Oslo
NORVÈGE

| Date of mailing (day/month/year) 11 September 2001 (11.09.01) |   |
|---|---|
| Applicant's or agent's file reference H 3974 PCT              | IMPORTANT NOTIFICATION  |
| International application No. PCT/EP00/01829                  | International filing date (day/month/year) 03 March 2000 (03.03.00) |
| Applicant BIOTEC ASA et al                                    |   |

#### 1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

#### 2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

AU,CA,CN,JP,KR,NZ,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

EP

#### 3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

**Odile ALIU** 

Thy

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38



## **PCT**

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| Applicant's or agent's file reference H 3974 PCT FOR FURTHER A   |          |                                    | cation of Transmittal of International Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |
|--|----------|------------------------------------|---|
|  |          | ate (day/month/year) 00 (03.03.00) | Priority date (day/month/year) 12 March 1999 (12.03.99)                       |
| International Patent Classification (IPC) or n A61K 7/48, 7/42   | <u> </u> |                                    |   |
| Applicant  | BIOTE    | C ASA                              |   |
| <ol> <li>This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</li> <li>This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.</li> <li>This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</li> <li>These annexes consist of a total of sheets.</li> </ol> |          |                                    |   |
| 3. This report contains indications relating to the following items:    I  |          |                                    |   |
| Date of submission of the demand   |          | Date of completion o               | f this report   |
| 22 July 2000 (22.07.0  | 00)      | 07 .                               | June 2001 (07.06.2001)  |
| Name and mailing address of the IPEA/EP  |          | Authorized officer                 |   |
| Facsimile No.  |          | Telephone No.                      | ·   |

Translation

International application No.

#### PCT/EP00/01829

| I. Basis of the report   |   |  |  |  |
|--|---|--|--|--|
| 1. This report has been drawn on the basis of (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.): |   |  |  |  |
| the international  | application as originally filed.  |  |  |  |
| the description,   | pages1-17   | , as originally filed,   |  |  |
|  | pages   | , filed with the demand,   |  |  |
|  | pages   | , filed with the letter of,  |  |  |
|  | pages   | , filed with the letter of   |  |  |
| the claims,  | Nos. 1-9  | _ , as originally filed,   |  |  |
| <del></del>  | Nos.  | , as amended under Article 19,   |  |  |
|  | Nos.  | , filed with the demand,   |  |  |
|  | Nos   | , filed with the letter of,  |  |  |
|  | Nos.  | , filed with the letter of   |  |  |
| the drawings,  | sheets/fig  | , as originally filed,   |  |  |
|  | sheets/fig  | , filed with the demand,   |  |  |
|  | sheets/fig  | , filed with the letter of,  |  |  |
|  | sheets/fig  | , filed with the letter of   |  |  |
| 2. The amendments have resulted  | ed in the cancellation of:  |  |  |  |
| the description,   | pages   |  |  |  |
| the claims,  | Nos   | ·  |  |  |
| the drawings,  | sheets/fig  | ,  |  |  |
|  |   |  |  |  |
| 3. This report has been es to go beyond the disclo   | stablished as if (some of) the ame<br>osure as filed, as indicated in the | endments had not been made, since they have been considered Supplemental Box (Rule 70.2(c)). |  |  |
|  |   |  |  |  |
| 4. Additional observations, if ne  | ecessary:   |  |  |  |
|  |   |  |  |  |
| •  |   |  |  |  |
| •  |   |  |  |  |
|  |   |  |  |  |
|  |   |  |  |  |
|  |   |  |  |  |
|  |   |  |  |  |
|  |   | ·  |  |  |
|  |   |  |  |  |
|  |   |  |  |  |
| ·  |   |  |  |  |
|  |   |  |  |  |

International application No.
PCT/EP 00/01829

| v. | Reasoned statement under Article citations and explanations supporti | 35(2) with regard to no<br>ng such statement | velty, inventive step or industrial appl | icability; |
|----|--|--|--|------------|
| 1. | Statement  |  |  |            |
|    | Novelty (N)  | - Claims                                     | 1-9                                      | YES        |
|    |  | Claims                                       |  | NO         |
|    | Inventive step (IS)  | Claims                                       |  | YES        |
|    | • .  | Claims                                       | 1-9                                      | NO         |
|    | Industrial applicability (IA)  | Claims                                       | 1-9                                      | YES        |
|    |  | Claims                                       |  | NO         |

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D2: WO 95 30022 (BIOTEC-MACKZYMAL AS) 9 November 1995 (1995-11-09)

D3: US-A-5 705 184 (DONZIS) 6 January 1998 (1998-01-06)

Claim 1 claims the use of nanoscalar water-soluble  $\beta-$ (1,3)-glucans that are essentially free from  $\beta$ -(1,6) links and have particle diameters in the region of 10 to 300  $\ensuremath{\text{nm}}$ for producing cosmetic and/or pharmaceutical preparations. D3, which is considered to be the closest prior art, discloses water-insoluble  $\beta$ -(1,3)-glucans with the particle size 1000 nm or less for the revitalisation of the skin (Claims 1-4). It differs from the application in that  $\beta\text{-(1,3)-glucans}$  are water-insoluble. The technical problem was that of accelerating the uptake of glucans in topical application by providing new forms in which they are available. The above problem was solved by the preparations that contain water-soluble  $\beta$ -(1,3)-glucans having a particle diameter in the region of 10 to 300  $\ensuremath{\text{nm}}\xspace$  . The water-soluble forms of  $\beta$ -(1,3)-glucans are known from D2. It is obvious for a person skilled in the art to combine D3 with D2 in order to incorporate the  $\beta$ -(1,3)glucans more easily into cosmetic preparations since they

Form PCT/IPEA/409 (Box V) (January 1994)

International application No.
PCT/EP 00/01829

are water-soluble. It is also not clear from the application as to how the resorption of water-soluble  $\beta$ -(1,3)-glucans can be increased significantly if they are present in the form of nanoparticles in the region 10 to 300 nm (compared with other sizes). For this reason, the subject matter of Claim 1 does not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

Dependent Claims 2-9 appear to contain no additional features which, combined with the features of any claim to which they refer, meet the PCT requirements for inventive step. The claimed additional features are either known from the prior art (D2-D3) or are part of the specialist knowledge of a person skilled in the art.

International application No.
PCT/EP 00/01829

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The relative expression "essentially free" is considered a vague expression that is not appropriate for delimiting the invention from the prior art. However, the subject matter of the invention in Claim 1 already seems to be delimited from the prior art by the particle diameter (this only applies with respect to novelty).

19

## VERTRAG ÜBENDIE INTERNATIONALE ZUSEMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## **PCT**

REC'D 11 JUN 2001

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

| Aktenzeic   | hen des  | s Anmelders oder Anwalts   | 1  |                                  |  |  |
|---|--|--|--|----------------------------------|--|--|
| H 3974  |  |  | WEITERES VORGEHEI  | siehe Mitte<br>vorläufigen       | ilung über die Übersendung des internationalen<br>Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)                                  |  |
| Internation                                       | nales Al   | ktenzeichen  | Internationales Anmeldedatum                                       | Tag/Monat/Jahr)                  | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)  |  |
| PCT/EP  | 00/01  | 829  | 03/03/2000   |                                  | 12/03/1999   |  |
|   | Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K7/48 |  |  |                                  |  |  |
| Anmelder  |  |  |  |                                  |  |  |
| BIOTEC  | ASA  | et al.   |  |                                  |  |  |
| 1. Diese<br>Behö                                  | er intei<br>orde er  | rnationale vorläufige Prül<br>stellt und wird dem Anme           | fungsbericht wurde von der m<br>elder gemäß Artikel 36 überm       | it der internatio<br>ittelt.     | onalen vorläufigen Prüfung beauftragten  |  |
| 2. Diese  | er BEF   | RICHT umfaßt insgesamt   | 5 Blätter einschließlich diese                                     | es Deckblatts.                   |  |  |
| ι   | nd/od  | er Zeichnungen, die geä  | ndert wurden und diesem Bei  | icht zugrunde                    | tter mit Beschreibungen, Ansprüchen<br>liegen, und/oder Blätter mit vor dieser<br>t 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). |  |
| Diese   | e Anlaç  | gen umfassen insgesamt   | t Blätter.   |                                  |  |  |
| 3. Diese  | er Berid   | cht enthält Angaben zu fo  | olgenden Punkten:  |                                  |  |  |
| 1   | ⊠  | Grundlage des Berichts   |  |                                  |  |  |
| II  |  | Priorität  |  |                                  |  |  |
| III   |  | Keine Erstellung eines (   | Gutachtens über Neuheit, erfi                                      | nderische Tätig                  | keit und gewerbliche Anwendbarkeit   |  |
| IV  |  | Mangelnde Einheitlichke  |  | _                                |  |  |
| V   | ⊠  | Begründete Feststellung gewerblichen Anwendba                    | g nach Artikel 35(2) hinsichtlic<br>arkeit; Unterlagen und Erkläru | h der Neuheit,<br>ngen zur Stütz | der erfinderischen Tätigkeit und der<br>ung dieser Feststellung  |  |
| VI  |  | Bestimmte angeführte U   | Interlagen   |                                  |  |  |
| VII   |  |  | nternationalen Anmeldung   |                                  |  |  |
| VIII<br>  | VIII ⊠ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung                               |  |  |                                  |  |  |
| Datum der   | Einreici   | nung des Antrags   | Datun  | n der Fertigstellur              | ng dieses Berichts   |  |
| 22/07/200   | 00   |  | 07.06  | 2001                             |  |  |
|   | auftragt   | schrift der mit der internation<br>en Behörde:                   | alen vorläufigen Bevoll  | mächtigter Bedie                 | nsteter Services   |  |
| <b>)</b>  | D-802  | päisches Patentamt<br>298 München<br>49 89 2399 - 0 Tx: 523656 ( | Paloi  | niemi Legland                    | , R  |  |
| Fax: +49 89 2399 - 4465 Tel. Nr. +49 89 2399 7315 |  |  |  |                                  |  |  |

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01829

| l. Grundlage des Be | erichts |
|---------------------|---------|
|---------------------|---------|

| <ol> <li>Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem<br/>Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bericht<br/>eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Rege<br/>Beschreibung, Seiten:</li> </ol> |            |   | ikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich<br>hm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)):                                  |  |  |  |
|---|------------|---|---|--|--|--|
|   | 1-1        | 7   | ursprüngliche Fassung   |  |  |  |
|   | Pat        | tentansprüche, Nr.  | <b>:</b> .  |  |  |  |
|   | 1-9        |   | ursprüngliche Fassung   |  |  |  |
|   |            |   |   |  |  |  |
| 2.  | die        | internationale Anmo   | ne: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der eldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern hts anderes angegeben ist. |  |  |  |
|   | Die<br>ein | Bestandteile stand<br>gereicht; dabei hand  | en der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache<br>delt es sich um   |  |  |  |
|   |            | die Sprache der Ü<br>Regel 23.1(b)).  | bersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nac  |  |  |  |
|   |            | die Veröffentlichun   | gssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).   |  |  |  |
|   |            | die Sprache der Ü<br>ist (nach Regel 55   | bersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worder<br>2 und/oder 55.3).  |  |  |  |
| 3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäurese internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, o  |            | nternationalen Anmeldung offenbarten <b>Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz</b> ist die e Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das: |   |  |  |  |
|   |            | in der international  | en Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.   |  |  |  |
|   |            | zusammen mit der  | internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.  |  |  |  |
|   |            | □ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.  |   |  |  |  |
|   |            | bei der Behörde na  | achträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.  |  |  |  |
|   |            | Die Erklärung, daß<br>Offenbarungsgeha  | das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den<br>It der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.   |  |  |  |
|   |            |   | die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen entsprechen, wurde vorgelegt.  |  |  |  |
| 4.  | Auf        | grund der Änderung  | en sind folgende Unterlagen fortgefallen:   |  |  |  |
|   |            | Beschreibung,   | Seiten:   |  |  |  |
|   |            | Ansprüche,  | Nr.:  |  |  |  |
|   |            | Zeichnungen,  | Blatt:  |  |  |  |



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/01829

| 5. 🗆 | Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den |
|------|---|
|      | angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich         |
|      | eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).  |

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen;sie sind diesem Bericht beizufügen).

- 6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:
- V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- 1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-9

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (ET)

Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 1-9

Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)

Ja: Ansprüche 1-9

Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

#### VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken: siehe Beiblatt



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT

#### Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D2: WO 95 30022 (BIOTEC-MACKZYMAL AS) 9. November 1995 (1995-11-09)

D3: US-A-5 705 184 (DONZIS) 6. Januar 1998 (1998-01-06)

Im Anspruch 1 wird die Verwendung von nanoskaligen wasserlöslichen β-(1,3)-Glucanen, die im wesentlichen frei von β-(1,6)-Verknüpfungen sind und Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm aufweisen, zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen beansprucht. Dokument D3, das als nächster Stand der Technik betrachtet wird, offenbart wasserunlösliche β-(1,3)-Glucane mit der Partikelgrösse von 1000 nm oder weniger zur Revitalisierung der Haut (Ansprüche 1-4). Es unterscheidet sich von der Anmeldung dadurch, dass β-(1,3)-Glucane wasserunlöslich sind. Die technische Aufgabe war die Aufnahme von Glucanen bei topischer Applikation durch Bereitstellung neuer Anbietungsformen zu beschleunigen. Diese Aufgabe wurde durch die Zubereitungen, die wasserlösliche  $\beta$ -(1,3)-Glucane mit Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm enthalten, gelöst. Aus dem Dokument D2 sind die wasserlöslichen Formen von β-(1,3)-Glucanen bekannt. Es ist naheliegend für den Fachmann, D3 mit D2 zu kombinieren um die β-(1,3)-Glucane, da wasserlöslich, einfacher in kosmetische Zubereitungen einzuarbeiten. Aus der Anmeldung ist es auch nicht ersichtlich, wieso die Resorption von wasserlöslichen β-(1,3)-Glucanen signifikant sich steigern lässt, wenn diese in Form von Nanoteilchen im Bereich von 10 bis 300 nm - im Vergleich zu anderen Grössen- vorliegen. Aus diesem Grund beruht der Gegenstand des Anspruchs 1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit (Art. 33(3) PCT).

Die abhängigen Ansprüche 2-9 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Ansprüches, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf erfinderische Tätigkeit erfüllen. Die beanspruchten zusätzlichen Merkmale sind entweder aus dem Stand der Technik (D2-D3) bekannt oder gehören zum Fachwissen des Fachmannes.

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT

# Zu Punkt VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Der in den Ansprüchen 1 und 3 benutzte relative Begriff "im wesentlichen frei" wird als vager Begriff angesehen, der nicht geeignet ist die Erfindung gegenüber dem Stand der Technik zu unterscheiden. Jedoch scheint der Gegenstand der Erfindung im Anspruch 1 bereits durch den Teilchendurchmesser vom Stand der Technik ausreichend abgegrenzt zu sein (gilt nur für die Neuheit).



# Translation

## **PCT**

#### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| Applicant's or agent's file reference<br>H 3974 PCT   |   | Notification of Transmittal of International liminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)                      |  |
|---|---|---|--|
| International application No.   | International filing date (day/month  |   |  |
| PCT/EP00/01829  | 03 March 2000 (03.03.0  | 0) 12 March 1999 (12.03.99)   |  |
| International Patent Classification (IPC) or n<br>A61K 7/48, 7/42   | ational classification and IPC  |   |  |
| Applicant   | BIOTEC ASA  |   |  |
| This international preliminary example Authority and is transmitted to the appropriate to the appropria |   | by this International Preliminary Examining   |  |
| 2. This REPORT consists of a total of   | 5 sheets, including this  | s cover sheet.  |  |
| been amended and are the ba   | nied by ANNEXES, i.e., sheets of the asis for this report and/or sheets conta 607 of the Administrative Instruction | description, claims and/or drawings which have uning rectifications made before this Authority as under the PCT). |  |
| These annexes consist of a to   | otal of sheets.   |   |  |
| 3. This report contains indications relat   | ting to the following items:  |   |  |
| I Basis of the report   |   |   |  |
| II Priority   |   |   |  |
| III Non-establishment   | of opinion with regard to novelty, in   | ventive step and industrial applicability   |  |
| IV Lack of unity of in  | vention   |   |  |
| V Reasoned statemen citations and explan  | nt under Article 35(2) with regard to n nations supporting such statement   | ovelty, inventive step or industrial applicability;   |  |
| VI Certain documents  | cited   | ·   |  |
| VII Certain defects in t  | the international application   |   |  |
| VIII Certain observation  | VIII Certain observations on the international application  |   |  |
|   |   |   |  |
| Date of submission of the demand  | Date of comp  | pletion of this report  |  |
| 22 July 2000 (22.07.0   | 00)   | 07 June 2001 (07.06.2001)   |  |
| Name and mailing address of the IPEA/EP   | Authorized o  | fficer  |  |
| Facsimile No.   | Telephone N   | o.  |  |



PCT/EP00/01829

| I. Basis of the report   |   |   |  |  |  |  |  |  |
|--|---|---|--|--|--|--|--|--|
| This report has been drawn<br>under Article 14 are referred to | on the basis of (Replacement sheet o in this report as "originally filed" | is which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation and are not annexed to the report since they do not contain amendments.): |  |  |  |  |  |  |
| the international  | al application as originally filed.                                       |   |  |  |  |  |  |  |
| the description,   | , pages1-17   | _, as originally filed,   |  |  |  |  |  |  |
| <del></del>  | pages   | _, filed with the demand,   |  |  |  |  |  |  |
| :  | pages   | _, filed with the letter of,  |  |  |  |  |  |  |
|  | pages   | _, filed with the letter of   |  |  |  |  |  |  |
| the claims,  | Nos1-9  | _ , as originally filed,  |  |  |  |  |  |  |
| <b></b>  | Nos.  | , as amended under Article 19,  |  |  |  |  |  |  |
|  | Nos.  | _ , filed with the demand,  |  |  |  |  |  |  |
|  | Nos.  | , filed with the letter of,   |  |  |  |  |  |  |
|  | Nos.  | _ , filed with the letter of  |  |  |  |  |  |  |
| the drawings,  | sheets/fig  | _ , as originally filed,  |  |  |  |  |  |  |
| _  | sheets/fig  | _, filed with the demand,   |  |  |  |  |  |  |
|  | sheets/fig  | , filed with the letter of,   |  |  |  |  |  |  |
|  | sheets/fig  | , filed with the letter of  |  |  |  |  |  |  |
| 2. The amendments have resul                                   | ted in the cancellation of:   |   |  |  |  |  |  |  |
| the description.   | , pages   |   |  |  |  |  |  |  |
| the claims,  | Nos   |   |  |  |  |  |  |  |
| the drawings,  | sheets/fig  |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   | nendments had not been made, since they have been considered e Supplemental Box (Rule 70.2(c)).   |  |  |  |  |  |  |
| 4. Additional observations, if r                               | necessaru:  |   |  |  |  |  |  |  |
| 4. Additional observations, if i                               | necessary.  |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
| ·  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |
|  |   |   |  |  |  |  |  |  |

Initiation No.
PCT/EP 00/01829

| V. | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; |
|----|--|
|    | citations and explanations supporting such statement   |

| 1. | Statement                     |        |     |         |
|----|-------------------------------|--------|-----|---------|
|    | Novelty (N)                   | Claims | 1-9 | YES     |
|    |                               | Claims |     | NO      |
|    | Inventive step (IS)           | Claims |     | YES     |
|    |                               | Claims | 1-9 | NO      |
|    | Industrial applicability (IA) | Claims | 1-9 | <br>YES |
|    |                               | Claims |     | NO      |

2. Citations and explanations

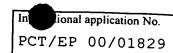
Reference is made to the following documents:

D2: WO 95 30022 (BIOTEC-MACKZYMAL AS) 9 November 1995

(1995-11-09)

D3: US-A-5 705 184 (DONZIS) 6 January 1998 (1998-01-06)

Claim 1 claims the use of nanoscalar water-soluble  $\beta$ -(1,3)-glucans that are essentially free from  $\beta$ -(1,6) links and have particle diameters in the region of 10 to 300  $\ensuremath{\text{nm}}$ for producing cosmetic and/or pharmaceutical preparations. D3, which is considered to be the closest prior art, discloses water-insoluble  $\beta$ -(1,3)-glucans with the particle size 1000 nm or less for the revitalisation of the skin (Claims 1-4). It differs from the application in that  $\beta$ -(1,3)-glucans are water-insoluble. The technical problem was that of accelerating the uptake of glucans in topical application by providing new forms in which they are available. The above problem was solved by the preparations that contain water-soluble  $\beta$ -(1,3)-glucans having a particle diameter in the region of 10 to 300 nm. The water-soluble forms of  $\beta$ -(1,3)-glucans are known from D2. It is obvious for a person skilled in the art to combine D3 with D2 in order to incorporate the  $\beta$ -(1,3)glucans more easily into cosmetic preparations since they



are water-soluble. It is also not clear from the application as to how the resorption of water-soluble  $\beta$ -(1,3)-glucans can be increased significantly if they are present in the form of nanoparticles in the region 10 to 300 nm (compared with other sizes). For this reason, the subject matter of Claim 1 does not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

Dependent Claims 2-9 appear to contain no additional features which, combined with the features of any claim to which they refer, meet the PCT requirements for inventive step. The claimed additional features are either known from the prior art (D2-D3) or are part of the specialist knowledge of a person skilled in the art.

#### VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The relative expression "essentially free" is considered a vague expression that is not appropriate for delimiting the invention from the prior art. However, the subject matter of the invention in Claim 1 already seems to be delimited from the prior art by the particle diameter (this only applies with respect to novelty).

## **PCT**

#### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts<br>H 3974 PCT  | Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit |                     |   |   |  |
|--|--|---------------------|---|---|--|
| Internationales Aktenzeichen   | Internationales Anme<br>(Tag/Monat/Jahr)                 | ldedatum            | (Frühestes) Pr                                | ioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)            |  |
| PCT/EP 00/01829  | 03/03/2  | 2000                | 12  | 12/03/1999                                |  |
| Anmelder   | · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·                    |                     |   |   |  |
| COGNIS DEUTSCHLAND GMBH  | <u> </u>   |                     |   |   |  |
| Dieser internationale Recherchenbericht wurd<br>Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem In             |  |                     | nörde erstellt und wird o                     | lem Anmelder gemäß                        |  |
| Dieser internationale Recherchenbericht umfa  X  Darüber hinaus liegt ihm jev                              | -  | Blätte              |   | n Stand der Technik bei.                  |  |
| 1. Grundlage des Berichts  |  | (1.0. #             |   |   |  |
| <ul> <li>a. Hinsichtlich der Sprache ist die inte<br/>durchgeführt worden, in der sie eing</li> </ul>      |  |                     |   |   |  |
| Die internationale Recherch<br>Anmeldung (Regel 23.1 b))   |  | einer bei der Behö  | örde eingereichten Übe                        | rsetzung der internationalen              |  |
| b. Hinsichtlich der in der internationale<br>Recherche auf der Grundlage des S                             |  |                     |   | quenz ist die internationale              |  |
| in der internationalen Anme  | •  |                     |   | 1   |  |
| zusammen mit der internation  bei der Behörde nachträglic  | •  | •                   | •   | ist.                                      |  |
| bei der Behörde nachträglic  |  |                     |   |   |  |
| Die Erklärung, daß das naci internationalen Anmeldung  | hträglich eingereichte so                                | chriftliche Sequenz | protokoll nicht über de                       | n Offenbarungsgehalt der                  |  |
|  | •  | •                   | •   | equenzprotokoll entsprechen,              |  |
| 2. Bestimmte Ansprüche hal   | ben sich als nicht rech                                  | erchlerbar erwie:   | sen (siehe Feld I).                           |   |  |
| 3. Mangeinde Einheitlichkeit   | der Erfindung (siehe f                                   | Feld II).           |   |   |  |
| 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfin  | ndung  |                     |   |   |  |
| X wird der vom Anmelder eing   | gereichte Wortlaut genei                                 | nmigt.              |   |   |  |
| wurde der Wortlaut von der   | Behörde wie folgt festge                                 | esetzt:             |   |   |  |
| 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung  |  |                     |   |   |  |
| wird der vom Anmelder eing wurde der Wortlaut nach Re Anmelder kann der Behörde Recherchenberichts eine St | egel 38.2b) in der in Felo<br>e innerhalb eines Monat    | d III angegebenen   | Fassung von der Behö<br>n der Absendung diese | rde festgesetzt. Der<br>s internationalen |  |
| 6. Folgende Abbildung der <b>Zeichnungen</b> i   | ist mit der Zusammenfa                                   | ssung zu veröffent  | lichen: Abb. Nr                               | <del></del>                               |  |
| wie vom Anmelder vorgesch  | hlagen   |                     |   | keine der Abb.                            |  |
| weil der Anmelder selbst ke  | ine Abbildung vorgesch                                   | lagen hat.          | •   |   |  |
| The state of Abba 1 According to the   | indung besser kennzeic                                   | hnet                |   |   |  |

# INTERNATIONALEP RECHERCHENBERICHT

a. Klassifizierung des anmeldungsgegenstandes IPK 7 A61K7/48 A61K7/42

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

#### **B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  $IPK \ 7 \qquad A61K$ 

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr.  |
|------------|---|---------------------|
| Rategorie  | Detailining doi voicininand, sower characteristically algebra doi in social recommendation value  | 5011711105110111111 |
| A          | WO 99 11695 A ( AVENTIS RES & TECHNOLOGIES GMBH & CO KG) 11. März 1999 (1999-03-11) das ganze Dokument  | 1                   |
| <b>A</b>   | WO 95 30022 A (BIOTEC MACKZYMAL AS ) 9. November 1995 (1995-11-09) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument  | 1-4                 |
| Α          | DATABASE WPI Section Ch, Week 198015 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 1980-25985C XP002141792 & JP 55 027126 A (ASAHI CHEM IND CO LTD), 27. Februar 1980 (1980-02-27) Zusammenfassung | 1                   |

| entnehmen   |   |
|---|---|
| <ul> <li>Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</li> <li>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</li> <li>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</li> <li>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</li> <li>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</li> <li>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</li> </ul> | <ul> <li>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondem nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</li> <li>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</li> <li>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</li> <li>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</li> </ul> |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 4. Juli 2000  | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  13/07/2000   |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31–70) 340–3016   | Bevolmächtigter Bediensteter Pelli Wablat, B  |

Y Siehe Anhang Patentfamilie

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONALEPRECHERCHENBERICHT



| Kategorie° | ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | US 5 705 184 A (DONZIS BYRON A) 6. Januar 1998 (1998-01-06) Ansprüche   | 1                  |
|            |   |                    |
|            |   | ·                  |
|            |   |                    |
|            |   |                    |
|            |   |                    |
|            |   |                    |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ation on patent family members

| _      |                |  |
|--------|----------------|--|
| ationa | Application No |  |
| PCT/EP | 00/01829       |  |

| Patent document cited in search report |          | Publication date |            | Patent family<br>member(s) | Publication date |                |
|--|----------|------------------|------------|----------------------------|------------------|----------------|
| WO                                     | 9911695  | A                | 11-03-1999 | DE                         | 19737481 A       | 04-03-1999     |
|  |          |                  |            | AU                         | 9532798 A        | 22-03-1999     |
|  |          |                  |            | ΕP                         | 1012204 A        | 28-06-2000     |
|  |          |                  |            | NO                         | 20000913 A       | 24-02-2000     |
|  |          |                  |            | ZA                         | 9807786 A        | 05-03-1999     |
| WO                                     | 9530022  | A                | 09-11-1995 | NO NO                      | 941581 A         | 30-10-1995     |
|  |          |                  |            | AU                         | 703251 B         | 25-03-1999     |
|  |          |                  |            | AU                         | 2146495 A        | 29-11-1995     |
|  |          |                  |            | CA                         | 2189010 A        | 09-11-1995     |
|  |          |                  |            | EP                         | 0759089 A        | 26-02-1997     |
|  |          |                  |            | FI                         | 964339 A         | 28-10-1996     |
|  |          |                  |            | JP                         | 9512708 T        | 22-12-1997     |
| JP                                     | 55027126 | Α                | 27-02-1980 | JP                         | 61021445 B       | 27-05-1986     |
| US                                     | 5705184  | <br>А            | 06-01-1998 | US                         | 5576015 A        | <br>19-11-1996 |
|  |          |                  |            | US                         | 5702719 A        | 30-12-1997     |



## WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7: (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/54741 A61K 7/48, 7/42 A1 (43) Internationales

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP00/01829

21. September 2000 (21.09.00)

(22) Internationales Anmeldedatum:

3. März 2000 (03.03.00)

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, JP, KR, NZ, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

199 11 058.1

12. März 1999 (12.03.99) DE Veröffentlicht

Veröffentlichungsdatum:

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): COGNIS DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Henkelstr. D-40589 Düsseldorf (DE). BIOTEC ASA [NO/NO]; Strandgata 3, N-9008 Tromso (NO).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KROPF, Christian [DE/DE]; Cäcilienstrasse 4, D-40597 Düsseldorf (DE). GRIESBACH, Ute [DE/DE]; Ludolfstr. 13, D-40597 Düsseldorf (DE). FABRY, Bernd [DE/DE]; Danziger Str. 31, D-41352 Korschenbroich (DE). ENGSTAD, Rolf, E. [NO/NO]; Strandgata 3, N-9008 Tromso (NO).

(54) Title: USE OF NANOSCALAR WATER-SOLUBLE  $\beta$ -(1,3) GLUCANS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON NANOSKALIGEN WASSERLÖSLICHEN  $\beta$ -(1,3)-GLUCANEN

(57) Abstract

The invention relates to the use of nanoscalar water-soluble  $\beta$ -(1,3) glucans, which are essentially free from (1,6) links and have particle diameters ranging from 10 to 300 nm for producing cosmetic and/or pharmaceutical preparations. When applied topically, the especially fine dispersion of the particles compared to prior art glucans facilitates their rapid penetration of both the stratum corneum of the skin and the keratin fibres of the hair.

(57) Zusammenfassung

Vorgeschlagen wird die Verwendung von nanoskaligen wasserlöslichen  $\beta$ -(1,3)-Glucanen, die im wesentlichen frei von (1,6)-Verknüpfungen sind und Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm aufweisen, zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen. Gegenüber Glucanen des Stands der Technik bewirkt die besondere Feinteiligkeit der Partikel bei topischer Anwendung ihr rascheres Eindringen sowohl in das Stratum Comeum der Haut als auch in die Keratinfibrillen der Haare.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| AL | Albanien                     | ES | Spanien                     | LS | Lesotho                     | SI | Slowenien              |
|----|------------------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------|----|------------------------|
| AM | Armenien                     | FI | Finnland                    | LT | Litauen                     | SK | Slowakei               |
| ΑT | Österreich                   | FR | Prankreich                  | LU | Luxemburg                   | SN | Senegal                |
| ΑŬ | Australien                   | GA | Gabun                       | LV | Lettland                    | SZ | Swasiland              |
| ΑZ | Aserbaidschan                | GB | Vereinigtes Königreich      | MC | Monaco                      | TD | Tschad                 |
| BA | Bosnien-Herzegowina          | GE | Georgien                    | MD | Republik Moldau             | TG | Togo                   |
| BB | Barbados                     | GH | Ghana                       | MG | Madagaskar                  | TJ | Tadschikistan          |
| BE | Belgien                      | GN | Guinea                      | MK | Die ehemalige jugoslawische | TM | Turkmenistan           |
| BF | Burkina Faso                 | GR | Griechenland                |    | Republik Mazedonien         | TR | Türkei                 |
| BG | Bulgarien                    | HU | Ungam                       | ML | Mali                        | TT | Trinidad und Tobago    |
| BJ | Benin                        | IE | Trland                      | MN | Mongolei                    | UA | Ukraine                |
| BR | Brasilien                    | IL | Israel                      | MR | Mauretanien                 | UG | Uganda                 |
| BY | Belarus                      | IS | Island                      | MW | Malawi                      | US | Vereinigte Staaten von |
| CA | Kanada                       | IT | Italien                     | MX | Mexiko                      |    | Amerika                |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan                       | NE | Niger                       | UZ | Usbekistan             |
| CG | Копдо                        | KE | Kenia                       | NL | Niederlande                 | VN | Vietnam                |
| CH | Schweiz                      | KG | Kirgisistan                 | NO | Norwegen                    | YU | Jugoslawien            |
| CI | Côte d'Ivoire                | KP | Demokratische Volksrepublik | NZ | Neusceland                  | ZW | Zimbabwe               |
| CM | Kamerun                      |    | Korea                       | PL | Polen                       |    |                        |
| CN | China                        | KR | Republik Korea              | PT | Portugal                    |    |                        |
| CU | Kuba                         | KZ | Kasachstan                  | RO | Rumānien                    |    |                        |
| CZ | Tschechische Republik        | LC | St. Lucia                   | RU | Russische Föderation        |    |                        |
| DE | Deutschland                  | LI | Liechtenstein               | SD | Sudan                       |    |                        |
| DK | Dänemark                     | LK | Sri Lanka                   | SE | Schweden                    |    |                        |
| EE | Estland                      | LR | Liberia                     | SG | Singapur                    |    |                        |

# Verwendung von nanoskaligen wasserlöslichen $\beta$ -(1,3)-Glucanen

#### Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der Nanopartikel und betrifft die Verwendung von speziellen nanoskaligen  $\beta$ -(1,3)-Glucanen in der Kosmetik.

#### Stand der Technik

Unter der Bezeichnung Glucane werden Homopolysaccharide auf Basis der Glucose verstanden. Je nach sterischer Verknüpfung unterscheidet man zwischen  $\beta$ -(1,3)-,  $\beta$ -(1,4)- und  $\beta$ -(1,6)-Glucanen.  $\beta$ -(1,3)-Glucane weisen meist eine helicale Struktur auf, während Glucane mit einer 1,4-Verknüpfung im allgemeinen eine lineare Struktur besitzen. Glucane und deren Derivate sind verschiedentlich für den Einsatz in der Kosmetik vorgeschlagen worden. So ist beispielsweise aus der Patentschrift **US 5,223,491** ein carboxymethyliertes  $\beta$ -1,3-Glucan für die topische Anwendung bekannt, das aus dem Hefepilz *Saccharomyces cerevisiae* extrahiert wurde. Das Glucan ist jedoch wasserunlöslich und kann daher nur mit großen Schwierigkeiten formuliert werden. Aus der Europäischen Patentschrift **EP-B1 0500718** (Donzis) ist der Einsatz von wasserunlöslichen  $\beta$ -(1,3)-Glucanen, die aus den Zellwänden von Hefen gewonnen werden, zur Revitalisierung der Haut bekannt. Diese Glucane sind jedoch wasserunlöslich und lassen sich daher ebenfalls nur schwer in kosmetische Zubereitungen einarbeiten. Gegenstand der internationalen Patentanmeldung **WO 98/40082** (Henkel) ist zwar die Verwendung von wasserlöslichen  $\beta$ -(1,3)-Glucanen als Wirkstoffe für die Hautbehandlung, die Glucane, bei denen es sich vorzugsweise um Schizopyhallan oder Krestin, also Pilzextrakte handelt, haben sich in der Praxis jedoch als nicht ausreichend wirksam erwiesen.

Die Wirkung der Glucane hängt stets mit der Geschwindigkeit zusammen, mit der die Verbindungen eingebaut bzw. resorbiert werden. Hier besteht für die verfügbaren Stoffe des Stands der Technik noch ein erhebliches Verbesserungspotential. Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung hat somit darin bestanden, die Aufnahme von Glucanen bei topischer Applikation durch Bereitstellung neuer Anbietungsformen zu beschleunigen.

#### Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von nanoskaligen wasserlöslichen  $\beta$ -(1,3)-Glucanen, die im wesentlichen frei von (1,6)-Verknüpfungen sind und Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm aufweisen, zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß sich die Resorption von wasserlöslichen  $\beta$ -(1,3)-Glucanen, die im wesentlichen frei von (1,6)-Verknüpfungen sind, sowohl durch das Stratum Comeum der Haut als auch die Keratinfibrillen des Haares signifikant steigem läßt, wenn diese in Form von Nanoteilchen, d.h. Partikeln mit einem mittleren Durchmesser im Bereich von 10 bis 300 und vorzugsweise 50 bis 150 nm vorliegen.

#### Wasserlösliche β-(1,3)-Glucane

Die  $\beta$ -Glucane der Erfindung besitzen eine (1,3)-Struktur, d.h. sie sind weitgehend frei von unerwünschten (1,6)-Verknüpfungen. Vorzugsweise enthalten die Mittel Glucane, die auf Basis von Hefen der Familie Saccharomyces, speziell Saccharomyces cerevisiae erhalten werden. Glucane dieser Art sind in technischem Maße nach den Verfahren des Stands der Technik zugänglich. So beschreibt die Internationale Patentanmeldung WO 95/30022 (Biotec-Mackzymal) ein Verfahre zur Herstellung solcher Stoffe, bei dem man Glucane mit  $\beta$ -(1,3)- und  $\beta$ -(1,6)-Verknüpfungen in solcher Weise mit  $\beta$ -(1,6)-Glucanasen in Kontakt bringt, daß praktisch alle  $\beta$ -(1,6)-Verknüpfungen gelöst werden. Vorzugsweise werden solche  $\beta$ -(1,3)-Glucane eingesetzt, deren Seitenketten ausschließlich (1,3)-Verknüpfungen aufweisen. Insbesondere werden zur Herstellung der Glucane Glucanasen auf Basis von Trichodermia harzianum eingesetzt. Soweit es die Herstellung und Zugänglichkeit der in den erfindungsgemäßen Mitteln enthaltenen Glucane angeht, wird in vollem Umfang auf die Offenbarung der oben genannten Schrift Bezug genommen.

#### Herstellung von Nanopartikeln

Ein Verfahren zur Herstellung von Nanoteilchen durch rasche Entspannung von überkritischen Lösungen (Rapid Expansion of Supercritical Solutions RESS) ist beispielsweise aus dem Aufsatz von S.Chihlar, M.Türk und K.Schaber in Proceedings World Congress on Particle Technology 3, Brighton, 1998 bekannt. Ein Weg zur Herstellung der Nanopartikel besteht darin, daß man

- (a) die wasserlöslichen  $\beta$ -(1,3)-Glucane unter überkritischen oder nahekritischen Bedingungen in einem geeigneten Lösungsmittel löst,
- (b) die fluide Mischung über eine Düse in ein Vakuum, ein Gas oder eine Flüssigkeit entspannt, und
- (c) das Lösemittel dabei gleichzeitig verdampft.

Um zu verhindern, daß die Nanoteilchen wieder zusammenbacken, empfiehlt es sich, die Ausgangsstoffe in Gegenwart geeigneter Schutzkolloide oder Emulgatoren zu lösen und/oder die kritischen Lö-

sungen in wäßrige und/oder alkoholische Lösungen der Schutzkolloide bzw. Emulgatoren oder aber in kosmetische Öle zu entspannen, welche ihrerseits wieder gelöste Emulgatoren und/oder Schutzkolloide enthalten können. Geeignete Schutzkolloide sind dabei z.B. Gelatine, Casein, Gummi arabicum, Lysalbinsäure, Stärke sowie Polymere, wie etwa Polyvinylalkohole, Polyvinylpyrrolidone Polyalkylenglycole und Polyacrylate. Die bevorzugt zu verwendenden nanoskaligen Glucane sind also die, die von einem Schutzkolloid und/oder einem Emulgator ummantelt vorliegen. Üblicherweise werden die Schutzkolloide oder Emulgatoren in Mengen von 0,1 bis 20, vorzugsweise 5 bis 15 Gew.-% - bezogen auf die Glucane - eingesetzt.

Ein weiteres geeignetes Verfahren zur Herstellung der nanoskaligen Teilchen bietet die Evaporationstechnik. Hierbei werden die Ausgangsstoffe zunächst in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z.B. Alkane, pflanzliche Öle, Ether, Ester, Ketone, Acetale und dergleichen) gelöst. Anschließend werden die Lösungen derart in Wasser oder einem anderen Nicht-Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer darin gelösten oberflächenaktiven Verbindung gegeben, daß es durch die Homogenisierung der beiden nicht miteinander mischbaren Lösungsmittel zu einer Ausfällung der Nanoteilchen kommt, wobei das organische Lösungsmittel vorzugsweise verdampft. Anstelle einer wäßrigen Lösung können auch O/W-Emulsionen bzw. O/W-Mikroemulsionen eingesetzt werden. Als oberflächenaktive Verbindungen können die bereits eingangs erläuterten Emulgatoren und Schutzkolloide verwendet werden. Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von Nanoteilchen besteht in dem sogenannten GAS-Verfahren (Gas Anti Solvent Recrystallization). Das Verfahren nutzt ein hochkomprimiertes Gas oder überkritisches Fluid (z.B. Kohlendioxid) als Nicht-Lösungsmittel zur Kristallisation von gelösten Stoffen. Die verdichtete Gasphase wird in die Primärlösung der Ausgangsstoffe eingeleitet und dort absorbiert, wodurch sich das Flüssigkeitsvolumen vergrößert, die Löslichkeit abnimmt und feinteilige Partikel ausgeschieden werden. Ähnlich geeignet ist das PCA-Verfahren (Precipitation with a Compressed Fluid Anti-Solvent). Hier wird die Primärlösung der Ausgangsstoffe in ein überkritisches Fluid eingeleitet, wobei sich feinstverteilte Tröpfchen bilden, in denen Diffusionsvorgänge ablaufen, so daß eine Ausfällung feinster Partikel erfolgt. Beim PGSS-Verfahren (Particles from Gas Saturated Solutions) werden die Ausgangsstoffe durch Aufpressen von Gas (z.B. Kohlendioxid oder Propan) aufgeschmolzen. Druck und Temperatur erreichen nahe- oder überkritische Bedingungen. Die Gasphase löst sich im Feststoff und bewirkt eine Absenkung der Schmelztemperatur, der Viskosität und der Oberflächenspannung. Bei der Expansion durch eine Düse kommt es durch Abkühlungseffekte zur Bildung feinster Teilchen.

#### **Gewerbliche Anwendbarkeit**

Gegenüber Glucanen, speziell wasserlöslichen β-(1,3)-Glucanen, die ebenfalls weitgehend frei von unerwünschten (1,6)-Verknüpfungen sind, und damit den nächstliegenden Stand der Technik darstellen, bewirkt die besondere Feinteiligkeit der Partikel bei topischer Anwendung ihr rascheres Eindringen

in das Stratum Corneum. Die Einsatzmange der nanoskaligen Verbindungen liegt üblicherweise in der Größenordnung von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,5 bis 3 und insbesondere 1 bis 2 Gew.-% - bezogen auf die Zubereitungen.

### Kosmetische und/oder pharmazeutische Zubereitungen

Die unter erfindungsgemäßer Verwendung der nanoskaligen β-(1,3)-Glucane erhältlichen Zubereitungen, wie beispielsweise Haarshampoos, Haarlotionen, Schaumbäder, Duschbäder, Cremes, Gele, Lotionen, alkoholische und wäßrig/alkoholische Lösungen, Emulsionen, Wachs/Fett-Massen, Stiftpräparate, Puder oder Salben, können ferner als weitere Hilfs- und Zusatzstoffe milde Tenside, Ölkörper, Emulgatoren, Überfettungsmittel, Perlglanzwachse, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Polymere, Siliconverbindungen, Fette, Wachse, Stabilisatoren, biogene Wirkstoffe, Deowirkstoffe, Antischuppenmittel, Filmbildner, Quellmittel, UV-Lichtschutzfaktoren, Antioxidantien, Hydrotrope, Konservierungsmittel, Insektenrepellentien, Selbstbräuner, Solubilisatoren, Parfümöle, Farbstoffe, keimhemmende Mittel und dergleichen enthalten.

Typische Beispiele für geeignete milde, d.h. besonders hautverträgliche **Tenside** sind Fettalkoholpolyglycolethersulfate, Monoglyceridsulfate, Mono- und/oder Dialkylsulfosuccinate, Fettsäureisethionate, Fettsäuresarcosinate, Fettsäuretauride, Fettsäureglutamate, α-Olefinsulfonate, Ethercarbonsäuren, Alkyloligoglucoside, Fettsäureglucamide, Alkylamidobetaine und/oder Proteinfettsäurekondensate, letztere vorzugsweise auf Basis von Weizenproteinen.

Als Ölkörper kommen beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylsearat, Myristylsostearat, Myristyloleat, Myristylbehenat, Myristylerucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetylerucat, Stearylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylsearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylpalmitat, Isostearylpalmitat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylpalmitat, Isostearylpalmitat, Oleylpalmitat, Oleylstearat, Oleylisostearat, Oleyloleat, Oleylpalmitat, Dehenylstearat, Behenylisostearat, Behenyloleat, Behenylbehenat, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyloleat, Erucylbehenat und Erucylerucat. Daneben eignen sich Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren,

flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Ester von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestem mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. wie Squalan, Squalen oder Dialkylcyclohexane in Betracht.

Als **Emulgatoren** kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

- (1) Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen und an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe;
- (2) C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von 1 bis 30 Mol Ethylenoxid an Glycerin;
- (3) Glycerinmono- und -diester und Sorbitanmono- und -diester von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen und deren Ethylenoxidanlagerungsprodukte;
- (4) Alkylmono- und -oligoglycoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest und deren ethoxylierte Analoga;
- (5) Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (6) Polyol- und insbesondere Polyglycerinester, wie z.B. Polyglycerinpolyricinoleat, Polyglycerinpoly12-hydroxystearat oder Polyglycerindimeratisostearat. Ebenfalls geeignet sind Gemische von Verbindungen aus mehreren dieser Substanzklassen;
- (7) Anlagerungsprodukte von 2 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;
- (8) Partialester auf Basis linearer, verzweigter, ungesättigter bzw. gesättigter C<sub>6/22</sub>-Fettsäuren, Ricinolsäure sowie 12-Hydroxystearinsäure und Glycerin, Polyglycerin, Pentaerythrit, Dipentaerythrit, Zuckeralkohole (z.B. Sorbit), Alkylglucoside (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucoside (z.B. Cellulose);
- (9) Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;
- (10) Wollwachsalkohole;
- (11) Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;

(12) Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol gemäß **DE 1165574 PS** und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin,

- (13) Polyalkylenglycole sowie
- (14) Glycerincarbonat.

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Al-kylphenole, Glycerinmono- und -diester sowie Sorbitanmono- und -diester von Fettsäuren oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind aus **DE** 2024051 PS als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

C<sub>8/18</sub>-Alkylmono- und -oligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 C-Atomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet, die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Carboxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,Ndimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylaminopropyldimethylammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxylmethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit jeweils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylaminoethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTFA-Bezeichnung Cocamidopropyl Betaine bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls geeignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden werden solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C8/18-Alkyl- oder -Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind. Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Alkylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hydroxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkylaminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte

ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkylaminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C<sub>12/18</sub>-Acylsarcosin. Neben den ampholytischen kommen auch quartäre Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-Salze, besonders bevorzugt sind.

Als Überfettungsmittel können Substanzen wie beispielsweise Lanolin und Lecithin sowie polyethoxylierte oder acylierte Lanolin- und Lecithinderivate, Polyolfettsäureester, Monoglyceride und Fettsäurealkanolamide verwendet werden, wobei die letzteren gleichzeitig als Schaumstabilisatoren dienen.

Als **Perlglanzwachse** kommen beispielsweise in Frage: Alkylenglycolester, speziell Ethylenglycoldisterat; Fettsäurealkanolamide, speziell Kokosfettsäurediethanolamid; Partialglyceride, speziell Stearinsäuremonoglycerid; Ester von mehrwertigen, gegebenenfalls hydroxysubstituierte Carbonsäuren mit Fettalkoholen mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, speziell langkettige Ester der Weinsäure; Fettstoffe, wie beispielsweise Fettalkohole, Fettketone, Fettaldehyde, Fettether und Fettcarbonate, die in Summe mindestens 24 Kohlenstoffatome aufweisen, speziell Lauron und Distearylether; Fettsäuren wie Stearinsäure, Hydroxystearinsäure oder Behensäure, Ringöffnungsprodukte von Olefinepoxiden mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und 2 bis 10 Hydroxylgruppen sowie deren Mischungen.

Als Konsistenzgeber kommen in erster Linie Fettalkohole oder Hydroxyfettalkohole mit 12 bis 22 und vorzugsweise 16 bis 18 Kohlenstoffatomen und daneben Partialglyceride, Fettsäuren oder Hydroxyfettsäuren in Betracht. Bevorzugt ist eine Kombination dieser Stoffe mit Alkyloligoglucosiden und/oder Fettsäure-N-methylglucamiden gleicher Kettenlänge und/oder Polyglycerinpoly-12-hydroxystearaten. Geeignete Verdickungsmittel sind beispielsweise Aerosil-Typen (hydrophile Kieselsäuren), Polysaccharide, insbesondere Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginate und Tylosen, Carboxymethylcellulose und Hydroxyethylcellulose, ferner höhermolekulare Polyethylenglycolmono- und -diester von Fettsäuren, Polyacrylate, (z.B. Carbopole® von Goodrich oder Synthalene® von Sigma), Polyacrylamide, Polyvinylalkohol und Polyvinylpyrrolidon, Tenside wie beispielsweise ethoxylierte Fettsäureglyceride, Ester von Fettsäuren mit Polyolen wie beispielsweise Pentaerythrit oder Trimethylolpropan, Fettalkoholethoxylate mit eingeengter Homologenverteilung oder Alkyloligoglucoside sowie Elektrolyte wie Kochsalz und Ammoniumchlorid.

Geeignete kationische Polymere sind beispielsweise kationische Cellulosederivate, wie z.B. eine quaternierte Hydroxyethylcellulose, die unter der Bezeichnung Polymer JR 400® von Amerchol erhältlich ist, kationische Stärke, Copolymere von Diallylammoniumsalzen und Acrylamiden, quaternierte Vinylpyrrolidon/Vinylimidazol-Polymere, wie z.B. Luviquat® (BASF), Kondensationsprodukte von Polyglycolen und Aminen, quaternierte Kollagenpolypeptide, wie beispielsweise Lauryldimonium hydroxypropyl hydrolyzed collagen (Lamequat®L/Grünau), quaternierte Weizenpolypeptide, Polyethylenimin,

kationische Siliconpolymere, wie z.B. Amidomethicone, Copolymere der Adipinsäure und Dimethylaminohydroxypropyldiethylentriamin (Cartaretine®/Sandoz), Copolymere der Acrylsäure mit Dimethyldiallylammoniumchlorid (Merquat® 550/Chemviron), Polyaminopolyamide, wie z.B. beschrieben in der FR 2252840 A sowie deren vernetzte wasserlöslichen Polymere, kationische Chitinderivate wie beispielsweise quaterniertes Chitosan, gegebenenfalls mikrokristallin verteilt, Kondensationsprodukte aus Dihalogenalkylen, wie z.B. Dibrombutan mit Bisdialkylaminen, wie z.B. Bis-Dimethylamino-1,3-propan, kationischer Guar-Gum, wie z.B. Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 der Firma Celanese, quaternierte Ammoniumsalz-Polymere, wie z.B. Mirapol® A-15, Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 der Firma Miranol.

Als anionische, zwitterionische, amphotere und nichtionische Polymere kommen beispielsweise Vinylacetat/Crotonsäure-Copolymere, Vinylpylrolidon/Vinylacrylat-Copolymere, Vinylacetat/Butylmaleat/Isobornylacrylat-Copolymere, Methylvinylether/Maleinsäureanhydrid-Copolymere und deren Ester, unvernetzte und mit Polyolen vernetzte Polyacrylsäuren, Acrylamidopropyltrimethylammoniumchlorid/Acrylat-Copolymere, Octylacrylamid/Methylmethacrylat/tert.Butylaminoethylmethacrylat/2-Hydroxyproylmethacrylat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymere, Vinylpyrrolidon/Dimethylaminoethylmethacrylat/Vinylcaprolactam-Terpolymere sowie gegebenenfalls derivatisierte Celluloseether und Silicone in Frage.

Geeignete **Siliconverbindungen** sind beispielsweise Dimethylpolysiloxane, Methylphenylpolysiloxane, cyclische Silicone sowie amino-, fettsäure-, alkohol-, polyether-, epoxy-, fluor-, glykosid- und/oder alkylmodifizierte Siliconverbindungen, die bei Raumtemperatur sowohl flüssig als auch harzförmig vorliegen können. Weiterhin geeignet sind Simethicone, bei denen es sich um Mischungen aus Dimethiconen mit einer durchschnittlichen Kettenlänge von 200 bis 300 Dimethylsiloxan-Einheiten und hydrierten Silicaten handelt. Eine detaillierte Übersicht über geeignete flüchtige Silicone findet sich zudem von Todd et al. in **Cosm.Toil.** <u>91</u>, 27 (1976).

Typische Beispiele für Fette sind Glyceride, als Wachse kommen u.a. natürliche Wachse, wie z.B. Candelillawachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Espartograswachs, Korkwachs, Guarumawachs, Reiskeimölwachs, Zuckerrohrwachs, Ouricurywachs, Montanwachs, Bienenwachs, Schellackwachs, Walrat, Lanolin (Wollwachs), Bürzelfett, Ceresin, Ozokerit (Erdwachs), Petrolatum, Paraffinwachse, Mikrowachse; chemisch modifizierte Wachse (Hartwachse), wie z.B. Montanesterwachse, Sasolwachse, hydrierte Jojobawachse sowie synthetische Wachse, wie z.B. Polyalkylenwachse und Polyethylenglycolwachse in Frage.

Als **Stabilisatoren** können Metallsalze von Fettsäuren, wie z.B. Magnesium-, Aluminium- und/oder Zinkstearat bzw. –ricinoleat eingesetzt werden.

Unter **biogenen Wirkstoffen** sind beispielsweise Tocopherol, Tocopherolacetat, Tocopherolpalmitat, Ascorbinsäure, Desoxyribonucleinsäure, Retinol, Bisabolol, Allantoin, Phytantriol, Panthenol, AHA-Säuren, Aminosäuren, Ceramide, Pseudoceramide, essentielle Öle, Pflanzenextrakte und Vitaminkomplexe zu verstehen.

Als Deowirkstoffe kommen z.B. Antiperspirantien wie etwa Aluminiumchlorhydate in Frage. Hierbei handelt es sich um farblose, hygroskopische Kristalle, die an der Luft leicht zerfließen und beim Eindampfen wäßriger Aluminiumchloridlösungen anfallen. Aluminiumchlorhydrat wird zur Herstellung von schweißhemmenden und desodorierenden Zubereitungen eingesetzt und wirkt wahrscheinlich über den partiellen Verschluß der Schweißdrüsen durch Eiweiß- und/oder Polysaccharidfällung [vgl. J.Soc. Cosm.Chem. 24, 281 (1973)]. Unter der Marke Locron® der Hoechst AG, Frankfurt/FRG, befindet beispielsweise sich ein Aluminiumchlorhydrat im Handel, das der Formel [Al2(OH)5CI]\*2,5 H2O entspricht und dessen Einsatz besonders bevorzugt ist [vgl. J.Pharm.Pharmacol. 26, 531 (1975)]. Neben den Chlorhydraten können auch Aluminiumhydroxylactate sowie saure Aluminium/Zirkoniumsalze eingesetzt werden. Als weitere Deowirkstoffe können Esteraseinhibitoren zugesetzt werden. Hierbei handelt es sich vorzugsweise um Trialkylcitrate wie Trimethylcitrat, Tripropylcitrat, Triisopropylcitrat, Tributylcitrat und insbesondere Triethylcitrat (Hydagen® CAT, Henkel KGaA, Düsseldorf/FRG). Die Stoffe inhibieren die Enzymaktivität und reduzieren dadurch die Geruchsbildung. Wahrscheinlich wird dabei durch die Spaltung des Citronensäureesters die freie Säure freigesetzt, die den pH-Wert auf der Haut soweit absenkt, daß dadurch die Enzyme inhibiert werden. Weitere Stoffe, die als Esteraseinhibitoren in Betracht kommen, sind Sterolsulfate oder -phosphate, wie beispielsweise Lanosterin-, Cholesterin-, Campesterin-, Stigmasterin- und Sitosterinsulfat bzw -phosphat, Dicarbonsäuren und deren Ester, wie beispielsweise Glutarsäure, Glutarsäuremonoethylester, Glutarsäurediethylester, Adipinsäure, Adipinsäuremonoethylester, Adipinsäurediethylester, Malonsäure und Malonsäurediethylester, Hydroxycarbnonsäuren und deren Ester wie beispielsweise Citronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure oder Weinsäurediethylester. Antibakterielle Wirkstoffe, die die Keimflora beeinflussen und schweißzersetzende Bakterien abtöten bzw. in ihrem Wachstum hemmen, können ebenfalls in den Stiftzubereitungen enthalten sein. Beispiele hierfür sind Chitosan, Phenoxyethanol und Chlorhexidingluconat. Besonders wirkungsvoll hat sich auch 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphen-oxy)-phenol erwiesen, das unter der Marke Irgasan® von der Ciba-Geigy, Basel/CH vertrieben wird.

Als **Antischuppenmittel** können Climbazol, Octopirox und Zinkpyrethion eingesetzt werden. Gebräuchliche **Filmbildner** sind beispielsweise Chitosan, mikrokristallines Chitosan, quaterniertes Chitosan, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisate, Polymere der Acrylsäurereihe, quaternäre Cellulose-Derivate, Kollagen, Hyaluronsäure bzw. deren Salze und ähnliche Verbindungen. Als **Quellmittel** für wäßrige Phasen können Montmorillonite, Clay Mineralstoffe, Pemulen sowie alkylmodifizierte Carbopoltypen (Goodrich) dienen. Weitere geeignete Polymere bzw. Quellmittel können der Übersicht von R.Lochhead in **Cosm.Toil**. **108**, **95** (1993) entnommen werden.

Unter **UV-Lichtschutzfaktoren** sind beispielsweise bei Raumtemperatur flüssig oder kristallin vorliegende organische Substanzen (Lichtschutzfilter) zu verstehen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme wieder abzugeben. UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher bzw. 3-Benzylidennorcampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher wie in der EP 0693471 B1 beschrieben;
- 4-Aminobenzoesäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoesäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoesäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester 2-Cyano-3,3-phenylzimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäuredi-2-ethylhexylester;
- Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin und Octyl Triazon, wie in der EP 0818450 A1 beschrieben;
- Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert.Butylphenyl)-3-(4'methoxyphenyl)propan-1,3-dion;
- Ketotricyclo(5.2.1.0)decan-Derivate, wie in der EP 0694521 B1 beschrieben.

#### Als wasserlösliche Substanzen kommen in Frage:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium- und Glucammoniumsalze;
- Sulfonsäurederivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze:
- Sulfonsäurederivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure und 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden)sulfonsäure und deren Salze.

Als typische UV-A-Filter kommen insbesondere Derivate des Benzoylmethans in Frage, wie beispielsweise 1-(4'-tert.Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert.-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan (Parsol 1789), oder 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)-propan-1,3-dion. Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden. Neben den genannten löslichen Stoffen kommen für diesen Zweck auch unlösliche Lichtschutzpigmente, nämlich feindisperse Metal-

loxide bzw. Salze in Frage. Beispiele für geeignete Metalloxide sind insbesondere Zinkoxid und Titandioxid und daneben Oxide des Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums und Cers sowie deren Gemische. Als Salze können Silicate (Talk), Bariumsulfat oder Zinkstearat eingesetzt werden. Die Oxide und Salze werden in Form der Pigmente für hautpflegende und hautschützende Emulsionen und dekorative Kosmetik verwendet. Die Partikel sollten dabei einen mittleren Durchmesser von weniger als 100 nm, vorzugsweise zwischen 5 und 50 nm und insbesondere zwischen 15 und 30 nm aufweisen. Sie können eine sphärische Form aufweisen, es können jedoch auch solche Partikel zum Einsatz kommen, die eine ellipsoide oder in sonstiger Weise von der sphärischen Gestalt abweichende Form besitzen. Die Pigmente können auch oberflächenbehandelt, d.h. hydrophilisiert oder hydrophobiert vorliegen. Typische Beispiele sind gecoatete Titandioxide, wie z.B. Titandioxid T 805 (Degussa) oder Eusolex® T2000 (Merck). Als hydrophobe Coatingmittel kommen dabei vor allem Silicone und dabei speziell Trialkoxyoctylsilane oder Simethicone in Frage. In Sonnenschutzmitteln werden bevorzugt sogenannte Mikro- oder Nanopigmente eingesetzt. Vorzugsweise wird mikronisiertes Zinkoxid verwendet. Weitere geeignete UV-Lichtschutzfilter sind der Übersicht von P.Finkel in SÖFW-Journal 122, 543 (1996) zu entnehmen.

Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der Antioxidantien eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ-Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Butioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis  $\mu$ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ-Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-Apalmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate,  $\alpha$ -Glycosylrutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Camosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Hamsäure und deren Derivate, Man-

nose und deren Derivate, Superoxid-Dismutase, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>) Selen und dessen Derivate (z.B. Selen-Methionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Zur Verbesserung des Fließverhaltens können ferner **Hydrotrope**, wie beispielsweise Ethanol, Isopropylalkohol, oder Polyole eingesetzt werden. Polyole, die hier in Betracht kommen, besitzen vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen. Die Polyole können noch weitere funktionelle Gruppen, insbesondere Aminogruppen, enthalten bzw. mit Stickstoff modifiziert sein. Typische Beispiele sind

- Glycerin;
- Alkylenglycole, wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;
- technische Oligoglyceringemische mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%;
- Methyolverbindungen, wie insbesondere Trimethylolethan, Trimethylolpropan, Trimethylolbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit;
- Niedrigalkylglucoside, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest, wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid;
- Zuckeralkohole mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit,
- Zucker mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Glucose oder Saccharose;
- Aminozucker, wie beispielsweise Glucamin;
- Dialkoholamine, wie Diethanolamin oder 2-Amino-1,3-propandiol.

Als **Konservierungsmittel** eignen sich beispielsweise Phenoxyethanol, Formaldehydlösung, Parabene, Pentandiol oder Sorbinsäure sowie die in Anlage 6, Teil A und B der Kosmetikverordnung aufgeführten weiteren Stoffklassen. Als **Insekten-Repellentien** kommen N,N-Diethyl-m-toluamid, 1,2-Pentandiol oder Insekten-Repellent 3535 in Frage, als **Selbstbräuner** eignet sich Dihydroxyaceton.

Als **Parfümöle** seien genannt Gemische aus natürlichen und synthetischen Riechstoffen. Natürliche Riechstoffe sind Extrakte von Blüten (Lilie, Lavendel, Rosen, Jasmin, Neroli, Ylang-Ylang), Stengeln und Blättern (Geranium, Patchouli, Petitgrain), Früchten (Anis, Koriander, Kümmel, Wacholder), Fruchtschalen (Bergamotte, Zitrone, Orangen), Wurzeln (Macis, Angelica, Sellerie, Kardamon, Costus, Iris, Calmus), Hölzern (Pinien-, Sandel-, Guajak-, Zedem-, Rosenholz), Kräutern und Gräsern (Estragon, Lemongras, Salbei, Thymian), Nadeln und Zweigen (Fichte, Tanne, Kiefer, Latschen), Harzen und Balsamen (Galbanum, Elemi, Benzoe, Myrrhe, Olibanum, Opoponax). Weiterhin kommen tierische Roh-

stoffe in Frage, wie beispielsweise Zibet und Castoreum. Typische synthetische Riechstoffverbindungen sind Produkte vom Typ der Ester, Ether, Aldehyde, Ketone, Alkohole und Kohlenwasserstoffe. Riechstoffverbindungen vom Typ der Ester sind z.B. Benzylacetat, Phenoxyethylisobutyrat, p-tert.-Butylcyclohexylacetat, Linalylacetat, Dimethylbenzylcarbinylacetat, Phenylethylacetat, Linalylbenzoat, Benzylformiat, Ethylmethylphenylglycinat, Allylcyclohexylpropionat, Styrallylpropionat und Benzylsalicylat. Zu den Ethern zählen beispielsweise Benzylethylether, zu den Aldehyden z.B. die linearen Alkanale mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Citral, Citronellal, Citronellyloxyacetaldehyd, Cyclamenaldehyd, Hydroxycitronellal, Lilial und Bourgeonal, zu den Ketonen z.B. die Jonone, ∞-Isomethylionon und Methylcedrylketon, zu den Alkoholen Anethol, Citronellol, Eugenol, Isoeugenol, Geraniol, Linalool, Phenylethylalkohol und Terpineol, zu den Kohlenwasserstoffen gehören hauptsächlich die Terpene und Balsame. Bevorzugt werden jedoch Mischungen verschiedener Riechstoffe verwendet, die gemeinsam eine ansprechende Duftnote erzeugen. Auch ätherische Öle geringerer Flüchtigkeit, die meist als Aromakomponenten verwendet werden, eignen sich als Parfümöle, z.B. Salbeiöl, Kamillenöl, Nelkenöl, Melissenöl, Minzenöl, Zimtblätteröl, Lindenblütenöl, Wacholderbeerenöl, Vetiveröl, Olibanöl, Galbanumöl, Labolanumöl und Lavandinöl. Vorzugsweise werden Bergamotteöl, Dihydromyrcenol, Lilial, Lyral, Citronellol, Phenylethylalkohol,  $\alpha$ -Hexylzimtaldehyd, Geraniol, Benzylaceton, Cyclamenaldehyd, Linalool, Boisambrene Forte, Ambroxan, Indol, Hedione, Sandelice, Citronenöl, Mandarinenöl, Orangenöl, Allylamylglycolat, Cyclovertal, Lavandinöl, Muskateller Salbeiöl, β-Damascone, Geraniumöl Bourbon, Cyclohexylsalicylat, Vertofix Coeur, Iso-E-Super, Fixolide NP, Evernyl, Iraldein gamma, Phenylessigsäure, Geranylacetat, Benzylacetat, Rosenoxid, Romilllat, Irotyl und Floramat allein oder in Mischungen, eingesetzt.

Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation "Kosmetische Färbemittel" der Farbstoff-kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S.81-106 zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Mischung, eingesetzt.

Typische Beispiele für **keimhemmende Mittel** sind Konservierungsmittel mit spezifischer Wirkung gegen gram-positive Bakterien wie etwa 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxydiphenylether, Chlorhexidin (1,6-Di-(4-chlorphenyl-biguanido)-hexan) oder TCC (3,4,4'-Trichlorcarbanilid). Auch zahlreiche Riechstoffe und etherische Öle weisen antimikrobielle Eigenschaften auf. Typische Beispiele sind die Wirkstoffe Eugenol, Menthol und Thymol in Nelken-, Minz- und Thymianöl. Ein interessantes natürliches Deomittel ist der Terpenalkohol Farnesol (3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol), der im Lindenblütenöl vorhanden ist und einen Maiglöckchengeruch hat. Auch Glycerinmonolaurat hat sich als Bakteriostatikum bewährt. Üblicherweise liegt der Anteil der zusätzlichen keimhemmenden Mittel bei etwa 0,1 bis 2 Gew.-% - bezogen auf den auf den Feststoffanteil der Zubereitungen.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 40 Gew.-% - bezogen auf die Mittel - betragen. Die Herstellung der Mittel kann durch übliche Kalt - oder Heißprozesse erfolgen; vorzugsweise arbeitet man nach der Phaseninversionstemperatur-Methode.

#### Beispiele

Zur Herstellung der nanoskaligen Glucane (Beispiele 1 bis 3) wurde zunächst Kohlendioxid einem Reservoir mit einem konstanten Druck von 60 bar entnommen und über eine Kolonne mit einer Aktivkohle- und einer Molekularsieb-Packung gereinigt. Nach der Verflüssigung wurde das CO2 mit Hilfe einer Diaphragma-Pumpe bei einer konstanten Fördermenge von 3,5 l/h auf den gewünschten überkritischen Druck p verdichtet. Anschließend wurde das Lösungsmittel in einem Vorheizer auf die erforderliche Temperatur T1 gebracht und in eine Extraktionskolonne (Stahl, 400 ml) geleitet, welche mit dem Glucan beladen war. Die resultierende überkritische, d.h. fluide Mischung wurde über eine lasergezogene Düse (Länge 830 µm, Durchmesser 45 µm) bei einer Temperatur T2 in eine Plexiglas Expansionskammer versprüht, die eine 4 Gew.-%ige wäßrige Lösung eines Emulgators bzw. Schutzkolloids enthielt. Das fluide Medium verdampfte und zurück blieben die im Schutzkolloid eingeschlossenen, dispergierten Nanopartikel. Zur Herstellung der Nanoteilchen gemäß Beispiel 4 wurde eine 1 Gew.-%ige wäßrige Glucanlösung unter starkem Rühren bei 40°C und einem verminderten Druck von 40 mbar in eine 4 Gew.-% wäßrige Lösung von Coco Glucosides getropft. Das verdampfende Lösungsmittel wurde in einer Kühlfalle kondensiert, während die Dispersion mit den Nanopartikeln zurückblieb. Die Verfahrensbedingungen und der mittlere Partikelgrößenbereich (photometrisch nach der 3-WEM-Methode bestimmt) sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1 Nanopartikel

| Bsp. | Glucan      | Lõsungsmittel   | <u>p</u><br>bar | <u>T1</u><br>°C | <u>T2</u><br>°C | Emulgator/Schutzkolloid   | PGB<br>nm |
|------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|-----------|
| 1    | Betaglucan* | CO <sub>2</sub> | 200             | 80              | 175             | Polyvinylalkohol          | 50-125    |
| 2    | Betaglucan* | CO <sub>2</sub> | 180             | 70              | ,               | Polyethylenglycol (M=400) | 70-130    |
| 3    | Betaglucan* | CO <sub>2</sub> | 200             | 85              |                 | Coco Glucosides           | 50-150    |
| 4    | Betaglucan* | •               |                 |                 |                 | Coco Glucosides           | 65-140    |

<sup>\*)</sup> Highcareen@GS Henkel KGaA / Düsseldorf

Die nachfolgende Tabelle 2 enthält eine Reihe von Formulierungsbeispielen mit Glucan-Nanopartikeln.

Tabelle 2 Kosmetische Zubereitungen (Wasser, Konservierungsmittel ad 100 Gew.-%)

| Zusammensetzung (INCI)  | 1   | 2          | 3                | 4        | 5        | 6  | 7        | 8    | 9            | 10   |
|---|---|------------|------------------|----------|----------|--|----------|------|--------------|--|
| Dehymuls® PGPH Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate                                       | 4,0   | 3,0        | -                | 5,0      | -        | -  | -        | -    | -            | <del>                                     </del> |
| Lameform® TGI   | +   |            |                  |          |          |  |          |      |              | <u> </u>   |
| Polyglyceryl-3 Diisostearate  | 2,0   | 1,0        | -                | -        | -        | -  | -        | -    | -            | -  |
| Emulgade® PL 68/50 Cetearyl Glucoside (and) Cetearyl Alcohol                              | -   | -          | -                | -        | 4,0      | -  | -        | -    | 3,0          | <del>                                     </del> |
| Eumulgin®B2<br>Cetearett-20   | -   | -          |                  | -        | -        | -  | -        | 2,0  | -            | <del>                                     </del> |
| Tegocare® PS Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate                                      | <del>  -</del>                                    | -          | 3,0              | -        | -        | -  | 4,0      | -    | -            | -  |
| Eumulgin VL 75 Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate (and) Lauryl Glucoside (and) Glycerin | -   | -          | -                | -        |          | 3,5  | -        | -    | 2,5          | -  |
| Bees Wax  | 3,0   | 2,0        | - E O            | 20       |          |  |          |      | <del> </del> | <b></b>  |
| Cutina® GMS   | 3,0   | 2,0        | 5,0              | 2,0      | <u> </u> | -  |          | -    | <u> </u>     | <del> </del>                                     |
| Glyceryl Stearate   |   |            |                  |          |          | 2,0  | 4,0      | -    | -            | 4,0  |
| Lanette® O<br>Cetearyl Alcohol  | -   | -          | 2,0              | -        | 2,0      | 4,0  | 2,0      | 4,0  | 4,0          | 1,0  |
| Antaron® V 216 PVP / Hexadecene Copolymer   | -   | -          | -                | -        | -        | 3,0  |          | -    | -            | 2,0  |
| Myritol® 818  | 5,0   | -          | 10,0             | -        | 8,0      | 6,0  | 6,0      |      | 5,0          | 5,0  |
| Cocoglycerides  | ╄   |            |                  |          |          |  |          |      |              |  |
| Finsolv® TN<br>C12/15 Alkyl Benzoate  | -   | 6,0        | -                | 2,0      | -        | -  | 3,0      | -    | -            | 2,0  |
| Cetiol® J 600<br>Oleyl Erucate  | 7,0   | 4,0        | 3,0              | 5,0      | 4,0      | 3,0  | 3,0      | -    | 5,0          | 4,0  |
| Cetiol® OE Dicaprylyl Ether   | 3,0   | -          | 6,0              | 8,0      | 6,0      | 5,0  | 4,0      | 3,0  | 4,0          | 6,0  |
| Mineral Oil   | <del>                                      </del> | 40         |                  | 40       | <u> </u> |  |          | 1.0  |              | ļ  |
| Cetiol® PGL   | <del> </del>                                      | 4,0<br>7,0 | 20               | 4,0      | 10       | 2,0  |          | 1,0  | -            | <b>├</b> ──                                      |
| Hexadecanol (and) Hexyldecyl Laurate  | -   | 1,0        | 3,0              | 7,0      | 4,0      | -  | -        | -    | 1,0          | .  |
| Panthenol / Bisaboloi   | 1,2   | 1,2        | 1,2              | 1,2      | 1,2      | 1,2  | 1,2      | 1,2  | 1,2          | 1,2  |
| Nano-Betaglucan   | 1,0   | 1,0        | 1,0              | 1,0      | 1,0      | 1,0  | 1,0      | 1,0  | 1,0          | 1,0  |
| gemäß Beispiel 1 Copherol® F 1300 Tocopherol / Tocopheyl Acetate                          | 0,5   | 1,0        | 1,0              | 2,0      | 1,0      | 1,0  | 1,0      | 2,0  | 0,5          | 2,0  |
| Neo Heliopan® Hydro Sodium Phenylbenzimidazole Sulfonate                                  | 3,0   | -          | -                | 3,0      | -        | -  | 2,0      | -    | 2,0          | -  |
| Neo Heliopan® 303 Octocrylene   | -   | 5,0        | -                | -        | -        | 4,0  | 5,0      | -    | -            | 10,0   |
| Neo Heliopan® BB  | 1,5   | -          | -                | 2,0      | 1,5      | -  | -        | -    | 2,0          | <del> </del>                                     |
| Benzophenone-3 Neo Heliopan® E 1000   | 5,0   | -          | 4,0              |          | 2,0      | 2,0  | 4,0      | 10,0 |              | <del>                                     </del> |
| Isoamyl p-Methoxycinnamate  Neo Heliopan® AV  | 4,0   |            | 4,0              | 20       |          |  |          |      | 100          |  |
| Octyl Methoxycinnamate  |   |            |                  | 3,0      | 2,0      | 3,0  | 4,0      |      | 10,0         |  |
| Uvinul® T 150<br>Octyl Triazone   | 2,0   | 4,0        | 3,0              | 1,0      | 1,0      | 1,0  | 4,0      | 3,0  | 3,0          | 3,0  |
| Zinc Oxide  | -   | 6,0        | 6,0              | -        | 4,0      | -  |          | -    | <del>-</del> | 5,0  |
| Titanium Dioxide  | -   |            | <del>- ; ;</del> | <u> </u> |          | <del>                                     </del> | <b>-</b> | 5,0  | <del>-</del> |  |
| Glycerin (86 Gew%ig)  | 5,0   | 5,0        | 5,0              | 5,0      | 5,0      | 5,0  | 5,0      | 5,0  | 5,0          | 5,0  |

<sup>(1)</sup> W/O-Sonnenschutzcreme, (2-4) W/O-Sonnenschutzlotion, (5, 8, 10) O/W-Sonnenschutzlotion, (6, 7, 9) O/W-Sonnenschutzcreme

<u>Tabelle 2</u> Kosmetische Zubereitungen (Wasser, Konservierungsmittel ad 100 Gew.-%) - Fortsetzung

| Zusammensetzung (INCI)   | 111          | 12   | 13      | 14          | 15   | 16          | 17           | 18   | 19           | 20           |
|--|--------------|------|---------|-------------|------|-------------|--------------|--|--------------|--------------|
| Control of the Contro | '            |      | '       | ••          | '`   | 10          | ''           | <b>'°</b>  | 13           | 20           |
| Texapon® NSO   | -            | 30,0 | 30.0    | <del></del> | 25,0 | <del></del> |              | <del> </del> -                                   | <b></b>      | <del> </del> |
| Sodium Laureth Sulfate   | 1            | 00,0 | 30,0    | -           | 25,0 | _           | l -          | 1  | -            | 1 -          |
| Plantaçare® 818  | -            | 10,0 |         |             | 20,0 |             | -            |  | <del> </del> | <del> </del> |
| Coco Glucosides  | 1            | 10,0 | -       | -           | 20,0 | -           | -            | -  | -            | · -          |
| Plantacare® PS 10  | 22,0         | -    | 5,0     | 22,0        |      |             | <b></b> -    | <del>                                     </del> | -            |              |
| Sodium Laureth Suffate (and) Coco Glucosides   | ,            |      | 5,5     | 22,0        | i -  | •           |              |  | -            | -            |
| Dehyton® PK 45   | 15,0         | 10,0 | 15,0    | 15,0        | 20,0 |             | <del> </del> |  |              |              |
| Cocamidopropyl Betaine   | 1.0,0        | .0,0 | ,       | 10,0        | 20,0 | _           | -            | •  | 1 -          | -            |
| Emulgade® SE   | -            | -    | -       |             | _    | 5,0         | 5,0          | 4,0  |              |              |
| Glyceryl Sterate (and) Ceteareth 12/20 (and) Cetearyl Alcohol (and)  |              |      |         | · .         |      | 3,0         | 3,0          | 4,0  | -            | •            |
| Cetyl Palmitate  | <u>L</u> . ' | 1    |         |             |      |             |              |  |              |              |
| Eumulgin® B1   | -            | -    | -       | -           | -    |             |              | 1,0  |              |              |
| Ceteareth-12   | <u>L</u>     |      |         | 1           |      |             |              | .,0  | _            | _            |
| Lameform® TGI  | _            | -    |         | -           | -    |             |              | _  | 4.0          |              |
| Polyglyceryl-3 Isostearate   |              | L    |         | İ           |      |             |              |  | 7,0          |              |
| Dehymuls® PGPH   | -            | -    | -       | _           |      |             | _            |  | _            | 4,0          |
| Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate   |              | L    |         |             |      |             |              |  |              | 7,0          |
| Monomuis® 90-O 18  | -            | -    |         | -           | -    | -           | _            |  | 2,0          |              |
| Glyceryl Oleate  |              |      |         |             |      |             |              |  | 2,0          | _            |
| Cetiol® HE   | 2,0          |      | -       | 2,0         | 5,0  | -           |              |  |              | 2,0          |
| PEG-7 Glyceryl Coccate   |              |      |         | _,-         | 0,0  |             |              |  | _            | 2,0          |
| Cetiol® OE   | -            |      | -       | -           |      | •           |              |  | 5,0          | 6,0          |
| Dicaprylyl Ether   |              |      |         |             |      |             |              |  | 0,0          | 0,0          |
| Cetiol® PGL  | -            | -    | -       |             | -    |             | -            | 3,0  | 10,0         | 9,0          |
| Hexyldecanol (and) Hexyldecyl Laurate  |              |      |         |             |      |             |              | 0,0  | .0,0         | 3,0          |
| Cetiol® SN   | -            |      | -       |             |      | 3,0         | 3,0          |  | _            |              |
| Cetearyl Isononanoate  |              |      |         |             |      | 0,0         | 0,0          |  | _            |              |
| Cetiol® V  | -            | _    |         | _           |      | 3,0         | 3,0          |  |              |              |
| Decyl Oleate   |              |      |         |             |      | 5,5         | 3,0          | •  | _            | -            |
| Myritol® 318   | -            |      | _       | _           |      |             |              | 3,0  | 5,0          | 5,0          |
| Coco Caprylate Caprate   |              |      |         |             |      |             | _            | 3,0  | 3,0          | 3,0          |
| Bees Wax   | -            |      |         |             |      |             |              | -  | 7,0          | 5,0          |
| Nutrilan® Elastin E20  |              |      |         |             |      | 2,0         | _            |  | 7,0          | 3,0          |
| Hydrolyzed Elastin   |              |      |         | •           | •    | 2,0         | -            | -  | •            | - 1          |
| Nutrilan® I-50   |              |      |         |             | 2,0  |             | 2,0          |  |              |              |
| Hydrolyzed Collagen  |              |      |         |             | 2,0  | •           | 2,0          | -  | •            | -            |
| Gluadin® AGP   | 0,5          | 0,5  | 0,5     |             |      |             |              | 0,5  |              |              |
| Hydrolyzed Wheat Gluten  | ","          | 5,5  | ٥,٥     | -           | -    | •           | -            | 0,5  | •            | -            |
| Gluadin® WK  | 2,0          | 2,0  | 2,0     | 2,0         | 5,0  |             |              |  | 0,5          | 0,5          |
| Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein   | -,-          | _,5  | _,      | 2,0         | 3,0  | •           | •            | *  | <b>U,</b> 5  | 0,5          |
| Euperlan® PK 3000 AM   | 5.0          |      |         | 5,0         |      |             |              |  |              |              |
| Glycol Distearate (and) Laureth-4 (and) Cocamidopropyl Betaine   | 5,5          |      | -       | 5,5         | -    | •           | •            | -  | •            | -            |
| Arlypon® F   | -            |      |         | _           |      |             |              | <del></del>                                      |              |              |
| Laureth-2  | ]            |      |         |             | - 1  | •           | -            | -  | •            | <sup>-</sup> |
| Highcareen® GS   | 1,0          | 1,0  | 1,0     | 1,0         | 1,0  | 1,0         | 1,0          | 1,0  | 1,0          | 1,0          |
| Betaglucan   | ',"          | ',5  | ا '،' ا | ',0         | ٠,٠  | 1,0         | 1,0          | 1,0  | 1,0          | 1,0          |
| Magnesium Sulfate Hepta Hydrate  |              |      |         |             |      |             |              |  | 1,0          | 10           |
| Glycerin (86 Gew%ig)   | 1            |      |         | <del></del> |      | 20          | 2.0          |  |              | 1,0          |
|  |              | •    |         | •           |      | 3,0         | 3,0          | 5,0  | 5,0          | 3,0          |

(11-15) Schaumbad, (16) Softcreme, (17, 18) Feuchtigkeitsemulsion, (19, 20) Nachtcreme

#### Patentansprüche

 Verwendung von nanoskaligen wasserlöslichen β-(1,3)-Glucanen, die im wesentlichen frei von β-(1,6)-Verknüpfungen sind und Teilchendurchmesser im Bereich von 10 bis 300 nm aufweisen, zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen.

- 2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Glucane einsetzt, die auf Basis von Hefen der Familie Saccharomyces erhalten werden.
- 3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Glucane einsetzt, die erhalten werden, indem man Glucane mit  $\beta$ -(1,3)- und  $\beta$ -(1,6)-Verknüpfungen in solcher Weise mit  $\beta$ -(1,6)-Glucanasen in Kontakt bringt, daß praktisch alle  $\beta$ -(1,6)-Verknüpfungen gelöst werden, und die Lyseprodukte dann in die nanoskalige Form bringt.
- 4. Verwendung nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Glucane einsetzt, die mit Glucanasen auf Basis von *Trichodermia harzianum* behandelt worden sind.
- 5. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Nanopartikel einsetzt, welche von einem Schutzkolloid ummantelt vorliegen.
- 6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Schutzkolloid Polyvinylakohol oder Polyethylenglycol einsetzt.
- 7. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Glucane in Mengen von 0,1 bis 5 Gew.-% bezogen auf die Zubereitungen einsetzt.
- 8. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Glucane zur Herstellung von Haarpflegemitteln einsetzt.
- 9. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Glucane zur Herstellung von Hautpflege- und Sonnenschutzmitteln einsetzt.

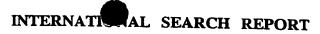
inter inal Application No

|                          |  | PCT/EP 0  | 0/01829                  |
|--------------------------|--|---|--------------------------|
| A. CLASSII               | FICATION OF SUBJECT MATTER A61K7/48 A61K7/42   |   |                          |
| 110,                     | AUIK// 40 AUIK// 42  |   |                          |
|                          |  |   |                          |
|                          | International Patent Classification (IPC) or to both national classifica                                 | tion and IPC  |                          |
|                          | SEARCHED cumentation searched (classification system followed by classification                          | n symbols)  |                          |
| IPC 7                    | A61K   | ,   |                          |
|                          | ·  |   |                          |
| Documentat               | ion searched other than minimum documentation to the extent that sa                                      | uch documents are included in the fields  | searched                 |
|                          |  |   |                          |
| Electronic d             | ata base consulted during the international search (name of data bas                                     | se and, where practical, search terms us  | ed)                      |
| EPO-In                   | ternal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ   |   |                          |
|                          |  |   |                          |
| ĺ                        |  |   |                          |
| C. DOCUM                 | ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT   |   |                          |
| Category °               | Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele                                    | evant passages  | Relevant to claim No.    |
|                          |  |   |                          |
| Α                        | WO 99 11695 A ( AVENTIS RES & TEC  |   | 1                        |
|                          | GMBH & CO KG) 11 March 1999 (1999 the whole document   | 1-03-11)  |                          |
|                          | <b></b>  |   | ٠.                       |
| Α                        | WO 95 30022 A (BIOTEC MACKZYMAL A<br>  9 November 1995 (1995-11-09)                                      | S)  | 1-4                      |
| 1                        | cited in the application   |   |                          |
|                          | the whole document   |   |                          |
| A                        | DATABASE WPI   |   | 1                        |
| 1                        | Section Ch, Week 198015  |   | 1                        |
|                          | Derwent Publications Ltd., London  | ı, GB;  |                          |
|                          | Class D21, AN 1980-25985C<br>XP002141792   |   |                          |
|                          | & JP 55 027126 A (ASAHI CHEM IND   | CO LTD),  |                          |
|                          | 27 February 1980 (1980-02-27)  | .,  |                          |
|                          | abstract   |   |                          |
|                          | -  | ·/  |                          |
|                          |  |   |                          |
| X Furti                  | ner documents are listed in the continuation of box C.   | X Patent family members are list  | ed in annex.             |
| ° Special ca             | legories of cited documents :  | "T" later document published after the i  | nternational filing date |
| "A" docume consid        | ent defining the general state of the art which is not<br>lered to be of particular relevance            | or priority date and not in conflict w<br>cited to understand the principle or<br>invention                         |                          |
| "E" earlier of filling d | document but published on or after the international late  | "X" document of particular relevance; th  |                          |
| "L" docume<br>which      | ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another | cannot be considered novel or can involve an inventive step when the  | document is taken alone  |
|                          | n or other special reason (as specified)<br>ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or      | "Y" document of particular relevance; the<br>cannot be considered to involve an<br>document is combined with one or | inventive step when the  |
| other                    | means<br>ant published prior to the international filling date but                                       | ments, such combination being ob<br>in the art.   |                          |
| later th                 | nan the priority date claimed  | "&" document member of the same pate  | nt family                |
| Date of the              | actual completion of the international search  | Date of mailing of the international  | search report            |
| 4                        | July 2000  | 13/07/2000  |                          |
| Name and r               | nailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2                             | Authorized officer  |                          |
|                          | NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.                                      | h-112 U-13 1 -  |                          |
| 1                        | Fax: (+31-70) 340-3016   | Pelli Wablat, B   |                          |

## INTER TIONAL SEARCH REPORT

inter nal Application No
PCT/EP 00/01829

|            | Ition) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT   |                       |
|------------|--|-----------------------|
| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Ą          | US 5 705 184 A (DONZIS BYRON A) 6 January 1998 (1998-01-06) claims                 | 1                     |
| -          |  |                       |
|            |  |                       |
|            |  |                       |
|            |  | ·                     |
|            |  |                       |
|            |  |                       |
|            |  |                       |
|            |  |                       |
|            |  |                       |
|            |  |                       |
|            |  |                       |



information on patent family members

Inter ' anal Application No PCT/EP 00/01829

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | •                                      | Patent family<br>member(s)   | Publication date   |  |
|---|---|---------------------|--|--|--|--|
| WO 9911695                                | A | 11-03-1999          | DE<br>AU<br>EP<br>NO<br>ZA             | 19737481 A<br>9532798 A<br>1012204 A<br>20000913 A<br>9807786 A                      | 04-03-1999<br>22-03-1999<br>28-06-2000<br>24-02-2000<br>05-03-1999                             |  |
| WO 9530022                                | A | 09-11-1995          | NO<br>AU<br>AU<br>CA<br>EP<br>FI<br>JP | 941581 A<br>703251 B<br>2146495 A<br>2189010 A<br>0759089 A<br>964339 A<br>9512708 T | 30-10-1995<br>25-03-1999<br>29-11-1995<br>09-11-1995<br>26-02-1997<br>28-10-1996<br>22-12-1997 |  |
| JP 55027126                               | Α | 27-02-1980          | JP                                     | 61021445 B   | 27-05-1986   |  |
| US 5705184                                | Α | 06-01-1998          | US<br>US                               | 5576015 A<br>5702719 A   | 19-11-1996<br>30-12-1997   |  |

4)

•

de

0

Interr nales Aktenzeichen

PCT/EP 00/01829 KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES PK 7 A61K7/48 A61K7/42 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data. PAJ C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie\* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. Α WO 99 11695 A ( AVENTIS RES & TECHNOLOGIES 1 GMBH & CO KG) 11. März 1999 (1999-03-11) das ganze Dokument WO 95 30022 A (BIOTEC MACKZYMAL AS ) Α 1-4 9. November 1995 (1995-11-09) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument Α DATABASE WPI 1 Section Ch, Week 198015 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 1980-25985C XP002141792 & JP 55 027126 A (ASAHI CHEM IND CO LTD), 27. Februar 1980 (1980-02-27) Zusammenfassung -/--Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu X Siehe Anhang Patentfamilie Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondem nur zum Verständnis des der "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 4. Juli 2000 13/07/2000 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Pelli Wablat, B Fax: (+31-70) 340-3016

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)



Interr nales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01829

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  |                    |
|---|--------------------|
| Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| US 5 705 184 A (DONZIS BYRON A) 6. Januar 1998 (1998-01-06) Ansprüche   | 1                  |
|   |                    |
|   |                    |
|   |                    |
|   |                    |
|   |                    |
|   |                    |
|   |                    |
|   |                    |
|   |                    |

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interr nales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01829

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument |   | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie      |  | Datum der<br>Veröffentlichung  |
|---|---|-------------------------------|--|--|--|
| WO 9911695                                      | A | 11-03-1999                    | DE<br>AU<br>EP<br>NO<br>ZA             | 19737481 A<br>9532798 A<br>1012204 A<br>20000913 A<br>9807786 A                      | 04-03-1999<br>22-03-1999<br>28-06-2000<br>24-02-2000<br>05-03-1999                             |
| WO 9530022                                      | A | 09-11-1995                    | NO<br>AU<br>AU<br>CA<br>EP<br>FI<br>JP | 941581 A<br>703251 B<br>2146495 A<br>2189010 A<br>0759089 A<br>964339 A<br>9512708 T | 30-10-1995<br>25-03-1999<br>29-11-1995<br>09-11-1995<br>26-02-1997<br>28-10-1996<br>22-12-1997 |
| JP 55027126                                     | Α | 27-02-1980                    | JP                                     | 61021445 B   | 27-05-1986   |
| US 5705184                                      | Α | 06-01-1998                    | US<br>US                               | 5576015 A<br>5702719 A   | 19-11-1996<br>30-12-1997   |

THIS PAGE BLANK (USPTO)